Fisiología de la conducta

11.ª edición

Neil R. Carlson

booksmedicos.org

ALWAYS LEARNING

PEARSON

undécima edición

Fisiología de la conducta

booksmedicos.org

undécima edición

Fisiología de la conducta

booksmedicos.org

NEIL R. CARLSON

University of Massachusetts, Amherst

Traducción

GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S. L.

PEARSON

Datos de catalogación bibliográfica

Fisiología de la conducta, undécima edición
Neil R. Carlson

PEARSON EDUCACIÓN, S.A., Madrid, 2014

ISBN: 978-84-1555-273-4

Materia: JMM Psicofisiología
159.91 Psicofisiología

Formato: 215 × 270 mm Páginas: 800

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 47)

Todos los derechos reservados.

© 2014 PEARSON EDUCACIÓN, S.A.
C/ Ribera del Loira, 28
28042 Madrid (España)
www.pearson.es

ISBN: 978 84 1555-273 4
Depósito Legal: M 11.696 2014

Este libro es una traducción autorizada de la edición en inglés PHYSIOLOGY OF BEHAVIOR, 11th Edition by NEIL CARLSON, ISBN 13: 9780205889785, publicado por Pearson Education, Inc, Copyright © 2013

Authorized translation from the English language edition, entitled PHYSIOLOGY OF BEHAVIOR, 11th Edition by NEIL CARLSON, published by Pearson Education, Inc, publishing as Pearson, Copyright © 2013

Equipo editorial:
Editor: Miguel Martín-Romo

Equipo de diseño:
Diseñadora Senior: Elena Jaramillo
Técnico de diseño: Pablo Hoces de la Guardia

Equipo de producción:
Directora: Marta Illescas
Coordinadora: Tini Cardoso

Diseño de cubierta: Equipo de diseño de Pearson Educación S.A.
Composición: Copibook, S.L.
Traducción: Gea Consultoría Editorial, S. L.
Impreso por:

Nota sobre enlaces a páginas web ajenas: este libro incluye enlaces a sitios web cuya gestión, mantenimiento y control son responsabilidad única y exclusiva de terceros ajenos a PEARSON EDUCACIÓN, S.A. Los enlaces u otras referencias a sitios web se incluyen con finalidad estrictamente informativa y se proporcionan en el estado en que se encuentran en el momento de publicación sin garantías, expresas o implícitas, sobre la información que se proporcione en ellas. Los enlaces no implican el aval de PEARSON EDUCACIÓN S.A. a tales sitios, páginas web, funcionalidades y sus respectivos contenidos o cualquier asociación con sus administradores. En consecuencia, PEARSON EDUCACIÓN S.A., no asume responsabilidad alguna por los daños que se puedan derivar de hipotéticas infracciones de los derechos de propiedad intelectual y/o industrial que puedan contener dichos sitios web ni por las pérdidas, delitos o los daños y perjuicios derivados, directa o indirectamente, del uso de tales sitios web y de su información. Al acceder a tales enlaces externos de los sitios web, el usuario estará bajo la protección de datos y políticas de privacidad o prácticas y otros contenidos de tales sitios web y no de PEARSON EDUCACIÓN S.A.

Contenido abreviado

Capítulo 1 Introducción 1

Capítulo 2 Estructura y funciones de las células del sistema nervioso 30

Capítulo 3 Estructura del sistema nervioso 70

Capítulo 4 Psicofarmacología 104

Capítulo 5 Métodos y procedimientos de investigación 137

Capítulo 6 Visión 172

Capítulo 7 La audición, los sentidos corporales y los sentidos químicos 218

Capítulo 8 Control del movimiento 269

Capítulo 9 Sueño y ritmos biológicos 304

Capítulo 10 Conducta reproductora 343

Capítulo 11 Emoción 383

Capítulo 12 Conducta de ingesta 420

Capítulo 13 Aprendizaje y memoria 464

Capítulo 14 Comunicación humana 513

Capítulo 15 Trastornos neurológicos 552

Capítulo 16 Esquizofrenia y trastornos afectivos 591

Capítulo 17 Trastornos de ansiedad, trastorno autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastornos por estrés 626

Capítulo 18 Drogadicción 659

Contenido

1 Introducción 1

Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica 3
- Visión ciega 3
- Cerebros escindidos 5
- Negligencia unilateral 7
- Percepción de uno mismo 8
- RESUMEN INTERMEDIO 9

Naturaleza de la neurociencia de la conducta 10
- Objetivos de investigación 10
- Raíces biológicas de la neurociencia de la conducta 11
- RESUMEN INTERMEDIO 15

Selección natural y evolución 15
- Funcionalismo y herencia de rasgos 15
- Evolución de la especie humana 18
- Evolución de los grandes encéfalos 20
- RESUMEN INTERMEDIO 23

Aspectos éticos en la investigación con animales 24

Orientaciones profesionales en neurociencia 26
- RESUMEN INTERMEDIO 27

Procedimientos para aprender 27

Preguntas de repaso 29

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 29

2 Estructura y funciones de las células del sistema nervioso 30

Células del sistema nervioso 32
- Neuronas 32
- Células de soporte 38
- Barrera hematoencefálica 42
- RESUMEN INTERMEDIO 43

Comunicación en el interior de la neurona 44
- Comunicación neuronal: resumen 44
- Medición de los potenciales eléctricos de los axones 46
- Potencial de membrana: balance entre dos fuerzas 48
- Potencial de acción 50
- Conducción del potencial de acción 52
- RESUMEN INTERMEDIO 54

Comunicación entre neuronas 55
- Estructura de las sinapsis 55
- Liberación del neurotransmisor 57
- Activación de los receptores 59
- Potenciales postsinápticos 61
- Finalización de los potenciales postsinápticos 62
- Efectos de los potenciales postsinápticos: integración neuronal 64
- Autorreceptores 65
- Otros tipos de sinapsis 65
- Comunicación química no sináptica 66
- RESUMEN INTERMEDIO 67

Preguntas de repaso 69

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 69

booksmedicos.org

3 Estructura del sistema nervioso 70

Características básicas del sistema nervioso 71
- Perspectiva general 74
- Meninges 74
- Sistema ventricular y producción del LCR 75
- RESUMEN INTERMEDIO 78

Sistema nervioso central 78
- Desarrollo del sistema nervioso central 78
- Prosencéfalo 84
- Mesencéfalo 92
- Romboencéfalo 95
- Médula espinal 95
- RESUMEN INTERMEDIO 97

Sistema nervioso periférico 98
- Nervios espinales 98
- Pares craneales 99
- Sistema nervioso autónomo 100
- RESUMEN INTERMEDIO 102

Preguntas de repaso 103
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 103

4 Psicofarmacología 104

Principios de psicofarmacología 106
- Farmacocinética 106
- Eficacia de los fármacos 108
- Efectos de la administración repetida 110
- Efecto placebo 111
- RESUMEN INTERMEDIO 111

Lugares de acción de los fármacos 112
- Efectos sobre la producción de neurotransmisores 113
- Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de neurotransmisores 113
- Efectos sobre los receptores 114
- Efectos sobre la recaptación o destrucción de neurotransmisores 116
- RESUMEN INTERMEDIO 116

Neurotransmisores y neuromoduladores 116
- Acetilcolina 117
- Monoaminas 120
- Aminoácidos 127
- Péptidos 130
- Lípidos 131
- Nucleósidos 132
- Gases solubles 132
- RESUMEN INTERMEDIO 133

Preguntas de repaso 135
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 135

booksmedicos.org

5 Métodos y procedimientos de investigación 136

Ablación experimental 138
Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral 138
Realización de lesiones cerebrales 138
Cirugía estereotáxica 140
Métodos histológicos 142
Marcado de conexiones neurales 145
Estudio de la estructura del cerebro humano *in vivo* 149
■ RESUMEN INTERMEDIO 152

Registro y estimulación de la actividad neural 153
Registro de la actividad neural 154
Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro 157
Estimulación de la actividad neural 159
■ RESUMEN INTERMEDIO 162

Métodos neuroquímicos 164
Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas 164
Localización de receptores específicos 165
Estimación de las sustancias químicas que segrega el cerebro 166
■ RESUMEN INTERMEDIO 168

Métodos genéticos 169
Estudios con gemelos 169
Estudios sobre adopción 169
Estudios genómicos 169
Mutaciones dirigidas 170
Oligonucleótidos «antisentido» 170
■ RESUMEN INTERMEDIO 170

Preguntas de repaso 171

6 Visión 172

El estímulo 174

Anatomía del sistema visual 175
Los ojos 175
Fotorreceptores 178
Conexiones entre los ojos y el cerebro 179
■ RESUMEN INTERMEDIO 181

Codificación de la información visual en la retina 182
Codificación de la luz y la oscuridad 182
Codificación del color 184
■ RESUMEN INTERMEDIO 189

Análisis de la información visual: función de la corteza estriada 189
Anatomía de la corteza estriada 189
Orientación y movimiento 190
Frecuencia espacial 191
Disparidad retiniana 193
Color 193
Organización modular de la corteza estriada 194
■ RESUMEN INTERMEDIO 195

Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación 196
Dos vías de análisis visual 196
Percepción del color 199
Percepción de la forma 201
Percepción del movimiento 208
Percepción de la localización espacial 211
■ RESUMEN INTERMEDIO 214

Preguntas de repaso 216
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 217

booksmedicos.org

7 La audición, los sentidos corporales y los sentidos químicos 218

Audición 219
El estímulo 220
Anatomía del oído 220
Células ciliadas auditivas y transducción de la información auditiva 222
La vía auditiva 224
Percepción del tono 227
Percepción del volumen 229
Percepción del timbre 230
Percepción de la localización espacial 231
Percepción de sonidos complejos 234
■ RESUMEN INTERMEDIO 238

Sistema vestibular 240
Anatomía del aparato vestibular 240
Las células receptoras 242
La vía vestibular 242
■ RESUMEN INTERMEDIO 242

Sentidos corporales 243
Los estímulos 243
Anatomía de la piel y sus órganos receptores 244
Percepción del estímulo cutáneo 244
Las vías somatosensitivas 248
Percepción del dolor 250
■ RESUMEN INTERMEDIO 255

Gusto 257
Los estímulos 257
Anatomía de las papilas gustativas y de las células gustativas 257
Percepción de la información gustativa 258
La vía gustativa 260
■ RESUMEN INTERMEDIO 261

Olfato 262
El estímulo 262
Anatomía del aparato olfatorio 262
Transducción de información olfatoria 264
Percepción de olores específicos 264
■ RESUMEN INTERMEDIO 267

Preguntas de repaso 268
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 268

www.medilibros.com

8 Control del movimiento 269

Músculo esquelético 270
Anatomía 271
La base física de la contracción muscular 272
Retroalimentación sensitiva de los músculos 272
■ RESUMEN INTERMEDIO 274

Control reflejo del movimiento 275
El reflejo de estiramiento monosináptico 275
El sistema motor gamma 275
Reflejos polisinápticos 277
■ RESUMEN INTERMEDIO 278

Control encefálico del movimiento 279
Organización de la corteza motora 279
Control cortical del movimiento: las vías descendentes 280
Planificación e inicio de los movimientos: papel de la corteza asociativa motora 283
Movimientos de imitación y comprensión: papel del sistema neuronal espejo 288
Control del alcance y el agarre 290
Deficiencias de los movimientos aprendidos: las apraxias 291
Los ganglios basales 292
El cerebelo 297
La formación reticular 301
■ RESUMEN INTERMEDIO 301

Preguntas de repaso 302
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 303

booksmedicos.org

9 Sueño y ritmos biológicos 304

Descripción fisiológica y comportamental del sueño 305
Fases del sueño 306
Actividad mental durante el sueño 309
■ RESUMEN INTERMEDIO 310

Trastornos del sueño 311
Insomnio 311
Narcolepsia 312
Trastorno de conducta durante el sueño REM 314
Trastornos asociados al sueño de ondas lentas 314
■ RESUMEN INTERMEDIO 315

¿Por qué dormimos? 316
Funciones del sueño de ondas lentas 316
Funciones del sueño REM 319
Sueño y aprendizaje 319
■ RESUMEN INTERMEDIO 321

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia 322
Control químico del sueño 322
Control neural del *arousal* 323
Control neural del sueño de ondas lentas 326
Control neural del sueño REM 329
■ RESUMEN INTERMEDIO 332

Relojes biológicos 333
Ritmos circadianos y sincronizadores 333
El núcleo supraquiasmático 334
Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina 338
Cambios en los ritmos circadianos: cambio de turno de trabajo y desfase horario 339
■ RESUMEN INTERMEDIO 340

Preguntas de repaso 341
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 342

10 Conducta reproductora 343

Desarrollo sexual 344
Producción de gametos y fertilización 344
Desarrollo de los órganos sexuales 345
Maduración sexual 348
■ RESUMEN INTERMEDIO 351

Control hormonal de la conducta sexual 352
Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos 352
Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio 353
Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización 355
Efectos de las feromonas 355
Conducta sexual humana 359
Orientación sexual 361
■ RESUMEN INTERMEDIO 367

Control neural de la conducta sexual 369
Machos 369
Hembras 371
Formación de vínculos de pareja 373
■ RESUMEN INTERMEDIO 374

Conducta parental 375
Conducta maternal de los roedores 375
Control hormonal de la conducta maternal 377
Control neural de la conducta maternal 377
Control neural de la conducta paternal 379
■ RESUMEN INTERMEDIO 380

Preguntas de repaso 381
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 382

booksmedicos.org

11 Emoción 383

Las emociones como pautas de respuesta 384
Miedo 385
Ira, agresión y control de impulsos 389
Control hormonal de la conducta agresiva 396
■ RESUMEN INTERMEDIO 400

Comunicación de las emociones 402
Expresión facial de las emociones: respuestas innatas 402
Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento 403
Base neural de la comunicación de las emociones: expresión 410
■ RESUMEN INTERMEDIO 413

Sentimientos de emoción 415
La teoría de James-Lange 415
Retroalimentación de las expresiones emocionales 416
■ RESUMEN INTERMEDIO 418

Preguntas de repaso 418
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 419

12 Conducta de ingesta 420

Mecanismos de regulación fisiológicos 422

Ingesta de líquidos 422
Algunos datos sobre el balance hídrico 422
Dos tipos de sed 424
Mecanismos neurales de la sed 428
■ RESUMEN INTERMEDIO 429

Ingesta de alimentos: algunos datos sobre el metabolismo 430
■ RESUMEN INTERMEDIO 433

¿Qué inicia la conducta de comer? 434
Señales ambientales 434
Señales del estómago 434
Señales metabólicas 436
■ RESUMEN INTERMEDIO 437

¿Qué detiene la conducta de comer? 438
Factores cefálicos 438
Factores gástricos 438
Factores intestinales 439
Factores hepáticos 440
Insulina 440
Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo 440
■ RESUMEN INTERMEDIO 442

Mecanismos cerebrales 442
Tronco del encéfalo 442
Hipotálamo 443
■ RESUMEN INTERMEDIO 450

Obesidad 450
Posibles causas 451
Tratamiento 453
■ RESUMEN INTERMEDIO 457

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa 457
Posibles causas 459
Tratamiento 461
■ RESUMEN INTERMEDIO 462

Preguntas de repaso 463
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 463

booksmedicos.org

13 Aprendizaje y memoria 464

Naturaleza del aprendizaje 465
■ RESUMEN INTERMEDIO 469

Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo 469
Inducción de la potenciación a largo plazo 469
Papel de los receptores NMDA 471
Mecanismos de plasticidad sináptica 473
Depresión a largo plazo 478
Otras formas de potenciación a largo plazo 479
■ RESUMEN INTERMEDIO 479

Aprendizaje perceptivo 480
Aprender a reconocer estímulos 480
Memoria perceptiva a corto plazo 481
■ RESUMEN INTERMEDIO 483

Condicionamiento clásico 484
■ RESUMEN INTERMEDIO 485

Condicionamiento instrumental 485
Núcleos basales 485
Refuerzo 487
■ RESUMEN INTERMEDIO 490

Aprendizaje relacional 491
Amnesia anterógrada en seres humanos 491
Capacidades de aprendizaje indemnes 493
Memoria declarativa y memoria no declarativa 494
Anatomía de la amnesia anterógrada 496
Función de la formación hipocámpica en la consolidación de la memoria declarativa 497
Memorias episódicas y memorias semánticas 499
Memoria espacial 501
Aprendizaje relacional en animales de laboratorio 502
■ RESUMEN INTERMEDIO 510

Preguntas de repaso 512
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 512

14 Comunicación humana 513

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales 514
Lateralización 515
Producción del habla 515
Comprensión del habla 519
Afasia en personas sordas 529
Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla 531
Reconocimiento de las voces de personas 532
Tartamudeo 533
■ RESUMEN INTERMEDIO 534

Trastornos de la lectura y la escritura 536
Relación con la afasia 536
Alexia pura 536
Comprender el proceso de lectura 539
Dislexias del desarrollo 546
Comprender el proceso de escritura 547
■ RESUMEN INTERMEDIO 549

Preguntas de repaso 551
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 551

booksmedicos.org

15 Trastornos neurológicos 552

Tumores 553

Trastornos convulsivos 555

Accidentes cerebrovasculares 559

Traumatismos craneoencefálicos 563

■ RESUMEN INTERMEDIO 564

Trastornos del desarrollo 565

Sustancias químicas tóxicas 565

Trastornos metabólicos hereditarios 566

Síndrome de Down 567

■ RESUMEN INTERMEDIO 568

Trastornos degenerativos 568

Encefalopatías espongiformes transmisibles 568

Enfermedad de Parkinson 571

Enfermedad de Huntington 576

Enfermedad de Alzheimer 578

Esclerosis lateral amiotrófica 583

Esclerosis múltiple 584

Síndrome de Korsakoff 585

■ RESUMEN INTERMEDIO 586

Trastornos causados por enfermedades infecciosas 587

■ RESUMEN INTERMEDIO 589

Preguntas de repaso 589

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 590

16 Esquizofrenia y trastornos afectivos 591

Esquizofrenia 593

Descripción 593

Herencia 594

Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica 596

La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico 598

■ RESUMEN INTERMEDIO 608

Trastornos afectivos graves 610

Descripción 610

Herencia 611

Estación de nacimiento 611

Tratamientos biológicos 612

Hipótesis monoaminérgica 616

Función del transportador de 5-HT 616

Función de la corteza frontal 617

Función de la neurogénesis 618

Función de los ritmos circadianos 619

■ RESUMEN INTERMEDIO 623

Preguntas de repaso 624

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 625

booksmedicos.org

17 Trastornos de ansiedad, trastorno autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastornos por estrés 626

Trastornos de ansiedad 628
- Trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social 628
- Trastorno obsesivo-compulsivo 631
- RESUMEN INTERMEDIO 635

Trastorno autista 636
- Descripción 636
- Posibles causas 637
- RESUMEN INTERMEDIO 641

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad 641
- Descripción 641
- Posibles causas 642
- RESUMEN INTERMEDIO 644

Trastornos por estrés 645
- Fisiología de la respuesta de estrés 645
- Efectos del estrés prolongado sobre la salud 647
- Efectos del estrés sobre el cerebro 647
- Trastorno por estrés postraumático 650
- Psiconeuroinmunología 653
- RESUMEN INTERMEDIO 656

Preguntas de repaso 657
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 658

18 Drogadicción 659

Características comunes de la adicción 660
- Breve perspectiva histórica 661
- Refuerzo positivo 661
- Refuerzo negativo 665
- Ansia y recaída 666
- RESUMEN INTERMEDIO 669

Drogas de consumo frecuente 670
- Opiáceos 671
- Drogas estimulantes: cocaína y anfetamina 672
- Nicotina 674
- Alcohol 677
- Cannabis 680
- RESUMEN INTERMEDIO 682

Herencia y drogadicción 683
- RESUMEN INTERMEDIO 685

Tratamiento de la drogadicción 685
- RESUMEN INTERMEDIO 689

Preguntas de repaso 690
Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab 690

REFERENCIAS 691
ÍNDICES DE NOMBRES
ÍNDICE ALFABÉTICO

booksmedicos.org

Prefacio

Escribí la primera edición de *Fisiología de la conducta* hace más de treinta años. En ese momento, no imaginaba que algún día estaría componiendo la undécima edición. Aún me entretiene, así que confío en poder escribir unas cuantas más. El interesante trabajo proveniente de los laboratorios de mis colegas, resultado de su creatividad y firme empeño, me ha proporcionado algo nuevo que añadir a cada edición. Como había tanto por aprender, disfruté escribiendo esta edición tanto como la primera. Eso es lo que hace interesante la producción de nuevas ediciones: aprender algo nuevo y después intentar encontrar la manera de transmitir la información al lector.

La primera parte del libro se ocupa de los fundamentos: historia de la disciplina, estructura y funciones de las neuronas, neuroanatomía, psicofarmacología y métodos de investigación. La segunda parte está dedicada a recepción y producción: los sistemas sensitivos y motores. La tercera parte se encarga de las conductas típicas de especie: sueño, reproducción, ingesta y conducta emocional. El capítulo sobre conducta reproductora incluye la conducta parental, además del cortejo y el apareamiento. El capítulo de las emociones contiene una exposición sobre el miedo, la ira y la agresión, comunicación de las emociones y sentimiento de las emociones. El capítulo sobre la ingesta cubre las bases neuronales y metabólicas de la bebida y la comida.

La cuarta parte del libro está dedicada al aprendizaje, incluidos la investigación sobre la plasticidad sináptica, los mecanismos neuronales responsables del aprendizaje perceptivo y el aprendizaje estímulo-respuesta (también el condicionamiento clásico y el instrumental), amnesia en humanos y la función de la formación hipocampal en el aprendizaje relacional. La última parte del libro se ocupa de la comunicación verbal y de trastornos neurológicos, mentales y conductuales. Este último tema se extiende a lo largo de tres capítulos: el primero versa sobre la esquizofrenia y los trastornos afectivos; el segundo se ocupa de los trastornos de ansiedad, autismo, trastorno por déficit de atención y trastornos por estrés, y el tercero describe la drogadicción.

Todos los capítulos comienzan con un *Caso clínico,* que describe un trastorno neurológico o bien un aspecto de la neurociencia. Hay más casos en el texto de los capítulos. Cada sección principal del libro está seguida de un *Resumen intermedio* con *Preguntas de razonamiento.* Estos no son tan solo resúmenes útiles, sino que también fragmentan cada capítulo en porciones manejables; las *Preguntas de razonamiento* están diseñadas para estimularle a reflexionar acerca de lo aprendido. Al final de cada capítulo hay *Preguntas de repaso* que le ayudarán a evaluar sus conocimientos sobre el tema. Las *Definiciones de términos clave* están impresas en la esquina inferior derecha, próxima a las secciones donde aparecen los términos por primera vez.

Novedades de esta edición

La investigación reseñada en esta edición (cerca de 400 referencias bibliográficas nuevas) refleja los enormes avances de los métodos de investigación. Hoy en día, en cuanto un laboratorio desarrolla un método nuevo, otros lo adoptan y aplican a un amplio grupo de problemas. Y cada vez con más frecuencia, los investigadores combinan técnicas que confluyen en la resolución de un problema. Antes, cada persona tendía a aplicar su método de investigación particular a un problema; ahora, es más probable que empleen muchos métodos, a menudo en colaboración con otros laboratorios.

El arte de este libro sigue evolucionando. Con la ayuda de Jay Alexander, de I-Hua Graphics, he revisado las ilustraciones existentes y preparado otras nuevas para presentar investigaciones descritas por primera vez en esta edición. El resultado es un conjunto de ilustraciones actuales, claras, coherentes y atractivas.

La siguiente lista incluye parte de la información nueva de esta edición.

Capítulo 6

Investigación en animales sobre la terapia génica en el daltonismo
Prosopagnosia congénita
Síndrome de Williams y el área fusiforme de caras
Aumento de las conexiones entre corteza auditiva y visual en invidentes

Capítulo 7

Reacción a la disonancia en recién nacidos
Cinestesia de los receptores cutáneos
Nuevas investigaciones sobre anestesia con placebo
Nuevas investigaciones sobre el sabor a grasa
Nuevas investigaciones sobre la codificación olfativa en la corteza

Capítulo 8

Transferencia interhemisférica del aprendizaje motor

booksmedicos.org

Función de la corteza frontopolar en las decisiones de moverse
Vía hiperdirecta de los circuitos corticobasales

Capítulo 9
Efectos sobre la salud de la privación crónica de sueño
Función de las variantes del gen de la adenosina-desaminasa en la necesidad de sueño
Nuevos estudios optogenéticos sobre la función de las neuronas noradrenérgicas y orexigénicas en el sueño y la vigilia

Capítulo 10
Función de la kisspeptina en la estimulación de la pubertad y el control de la secreción de hormonas sexuales
Estimulación de la neurogénesis mediante el olor de posibles parejas sexuales
Nuevas investigaciones sobre la hipertrofia suprarrenal congénita
Investigación sobre la participación del núcleo uncinado en la identidad de género
Prolactina y conducta parental en padres humanos

Capítulo 11
Nuevas investigaciones sobre la participación de la corteza prefrontal en el valor
«Contagio emocional» en personas con ceguera cortical
Hipótesis de la estimulación en el reconocimiento de la expresión emocional
Efectos sobre el estado de ánimo del tratamiento con toxina botulínica en los músculos faciales

Capítulo 12
Gen FTO y obesidad

Capítulo 13
Descubrimiento de la participación de PKM-zeta en la potenciación prolongada a largo plazo
Función de los núcleos basales en el filtro de información irrelevante de la memoria a corto plazo
Nuevas investigaciones sobre las células de lugar
Función de los complejos ondas rápidas-oscilaciones de alta frecuencia durante el sueño de ondas lentas en la consolidación de los recuerdos
Nuevas investigaciones sobre la reconsolidación de los recuerdos

Capítulo 14
Función sensitivomotora y circuitos de neuronas en espejo en la percepción del lenguaje
Articulación subvocal en el reconocimiento de palabras en personas sordas
Nueva sección sobre el reconocimiento de las voces de personas
Investigación sobre la relación entre reconocimiento de objetos y lectura

Capítulo 15
Función de las células iniciadoras de tumores en los gliomas malignos
Nuevas investigaciones sobre el tratamiento de los coágulos sanguíneos cerebrales
Nueva sección sobre traumatismo craneoencefálico
Comportamiento semejante a priones de las proteínas α-sinucleína y Aβ mal plegadas
Métodos optogenéticos en la investigación sobre la enfermedad de Parkinson

Capítulo 16
Investigación sobre el DISC1 en la esquizofrenia y otros trastornos mentales
Influencia del abuso materno de sustancias sobre el desarrollo de esquizofrenia en la descendencia
Estación de nacimiento en el desarrollo del trastorno depresivo
Estimulación cerebral profunda como tratamiento de la depresión
Nueva sección sobre la participación de la corteza frontal en el desarrollo de la depresión
Aumento de la apoptosis y conducta depresiva con la exposición prolongada a la oscuridad

Capítulo 17
Variaciones en el gen de BDNF en los trastornos de ansiedad
Investigación sobre la eficacia de un promotor de neuroesteroides en el tratamiento de los trastornos de ansiedad
Investigación sobre el tratamiento con oxitocina para mejorar la interacción social en trastornos del espectro autista
Andrógenos prenatales en el desarrollo de trastornos del espectro autista
Variaciones del gen de COMT en el desarrollo de TEPT
Estimulación magnética transcraneal de la CPF dorsolateral como tratamiento del TEPT

Capítulo 18
Descubrimiento de la función de orexina y MCH en las adicciones
Habénula medial y núcleo interpeduncular en la adicción a la nicotina
Variaciones en el gen de los receptores α5 ACh en la adicción a la nicotina
Función inhibidora del cannabidiol sobre el potencial adictivo de la marihuana
Influencia de las sirtuinas en el potencial adictivo de la cocaína
Estimulación cerebral profunda y EMT como tratamientos de la drogadicción

booksmedicos.org

Además de poner al día el texto con la investigación, continúo actualizando mi forma de escribir. La escritura es una tarea difícil y laboriosa, y observo que sigo aprendiendo a hacerlo bien. Pero creo que, con la práctica, mi prosa está mejor organizada, es más fluida y coherente.

Escribir bien significa incorporar todos los pasos de un discurso lógico. Mi experiencia docente me ha enseñado que una lección entera puede caer en saco roto si los alumnos no entienden todas las conclusiones «obvias» de un experimento determinado antes de explicar el siguiente. Por desgracia, los alumnos desorientados a veces toman notas febrilmente, en un intento de escribirlo todo para poder estudiarlo (y entenderlo) más tarde. Un aula llena de alumnos atentos y aplicados tiende a reforzar la conducta del profesor. Estoy seguro de que todos mis colegas se han sentido consternados alguna vez ante la pregunta de un alumno que revela su falta de comprensión de detalles explicados tiempo atrás, acompañada de miradas interrogantes de otros que confirman que tienen la misma duda. Experiencias dolorosas como estas me han enseñado a examinar los pasos lógicos entre la descripción de un experimento y el siguiente, y a asegurarme de que se han cubierto explícitamente. Un escritor de manuales tiene que dirigirse a los alumnos que leerán el libro, no simplemente a los colegas que ya conocen buena parte de lo que contiene.

Como la investigación sobre la fisiología de la conducta es un trabajo interdisciplinario, un manual debe proporcionar al alumno las bases necesarias para entender distintos enfoques. He procurado introducir al principio del libro las bases biológicas suficientes para que los alumnos sin formación en fisiología puedan comprender lo que sigue, mientras que los que sí disponen de esos conocimientos se beneficien de detalles que les resulten familiares.

He concebido este texto para alumnos formales que deseen aplicarse. A cambio de su esfuerzo, he puesto todo mi empeño en aportar una base sólida para estudios posteriores. Aquellos alumnos que no seguirán más cursos en este campo o en otros relacionados deberían obtener la satisfacción de una compresión mucho mayor de su propia conducta. Además, apreciarán mejor los avances venideros en la práctica médica relacionados con los trastornos que afectan a la percepción, el estado de ánimo o la conducta de una persona. Espero que los alumnos que lean este libro con atención contemplen después la conducta humana bajo un nuevo prisma.

MyPsychLab

El nuevo MyPsychLab combina aplicaciones originales de aprendizaje en línea con evaluaciones útiles para implicar a los alumnos, valorar lo aprendido y ayudarles a conseguirlo. En cada capítulo del texto, MyPsychLab contiene un examen de opciones múltiples previo, otro posterior y un examen tipo cuestionario del material, de modo que alumnos y profesores puedan seguir los avances y recibir información sobre su rendimiento inmediatamente. Todos los alumnos reciben un plan de estudio personalizado basado en la taxonomía de Bloom, que organiza el contenido desde aquel que requiere un razonamiento más sencillo, como recordar y comprender, hasta razonamientos críticos más complejos, como aplicar y analizar. Esta estrategia jerárquica ayuda a los alumnos a superar el curso y les resulta útil después. MyPsychLab también contiene un eText para que los alumnos puedan acceder al texto en cualquier momento y lugar, incluso escucharlo en línea.

MyPsychLab de la *Fisiología de la conducta*, undécima edición, también contiene representaciones y animaciones de figuras y diagramas importantes. Las representaciones y animaciones ponen de manifiesto algunos de los principios más importantes de la neurociencia mediante interacciones y movimientos, incluidos módulos de neurofisiología, neuroanatomía, psicofarmacología, audición, sueño, emociones, ingesta, memoria y comunicación verbal. Asimismo, MyPsychLab tiene una aplicación tridimensional del ***Encéfalo virtual*** que permite a los alumnos seguir rutas interactivas por distintas secciones del encéfalo, al mismo tiempo que utiliza escenas de la vida real para explicar la conducta. Además, hay animaciones ***BioFlix***, explicaciones interactivas sobre los temas más difíciles de la biopsicología, como el funcionamiento de las neuronas y las sinapsis. A lo largo del texto los alumnos encontrarán referencias al contenido de MyPsychLab, y una sección nueva al final de cada capítulo dirige a los módulos del ***Encéfalo virtual.***

Recursos para docentes

Los docentes que usen *Fisiología de la conducta*, undécima edición, disponen de varios complementos.

Instructor's Manual (ISBN 020523951X): Escrito por Scott Wersinger, University of Buffalo, SUNY. Cada capítulo contiene un Integrated Teaching Outline con objetivos docentes, material para las clases, presentaciones y actividades, vídeos, lecturas recomendadas, recursos en Internet e información sobre otros complementos. El apéndice incluye material impreso para los alumnos. Está disponible en línea en www.pearsonhighered.com/irc.

Test Bank (ISBN 0205239501): Escrito por Paul Wellman, Texas A&M University. Contiene más de 2.500 preguntas, revisadas exhaustivamente, tipo opciones múltiples, de completar, respuestas cortas y largas, cada una con su justificación del tipo de proceso implicado en la respuesta, referencias de página, grado de

booksmedicos.org

dificultad y designación de la capacidad. El Test Bank también se encuentra en el *MyTest* de Pearson (ISBN 0205239498), un potente programa informático de evaluación en línea. Los docentes pueden crear e imprimir fácilmente exámenes y preguntas, así como generar nuevas preguntas en línea para alcanzar la máxima flexibilidad. Ambas herramientas, Test Bank y MyTest, pueden conseguirse en www.pearsonhighered.com/irc.

PowerPoint Slides (ISBN 0205239498): Creadas por Grant McLaren, Edinboro University of Pennsylvania. Proporcionan un guion para las clases con imágenes del texto. En esta edición, se han mejorado las diapositivas, aumentando aún más su atractivo visual para involucrar a los alumnos. Disponibles en línea en www.pearsonhighered.com/irc.

Agradecimientos

Aunque debo aceptar toda la responsabilidad por posibles fallos del libro, quiero agradecer a los muchos colegas que colaboraron conmigo respondiendo a mis peticiones de separatas de su trabajo, indicando qué temas debería incluir, permitiendo que reprodujera sus diagramas y fotografías en este libro, y señalando las deficiencias de la edición anterior.

Varios compañeros recibieron el manuscrito de partes del libro y apuntaron sugerencias para mejorar los borradores finales. Quiero dar las gracias a:

Massimo Bardi, Marshall University
Kyle Baumbauer, Texas A&M University
Lora Becker, University of Evansville
Annie Cardell, Mountain State University
James Cherry, Boston University
Gary Dunbar, Central Michigan University
Walter Isaac, Georgia College & State University
Eric Jackson, University of New Mexico
Karen Jennings, Keene State College
Linda Lockwood, Metropolitan State College of Denver
Christopher May, Carroll University
Khalcel Razak, University of California, Riverside
Christian Reich, Ramapo College of New Jersey
Christopher Sletten, University of North Florida
Alicia Swan, Southern Illinois University
Lorey Takahashi, University of Hawaii
Sheralee Tershner Western New England University
Charles Trimbach, Roger Williams University
Steve Weinert, Cuyamaca College
Erin Young, Texas A&M University

También quiero mostrar mi agradecimiento a las personas dedicadas a la edición y producción del libro: Amber Chow, editora de adquisiciones; Amber Mackey, editora promotora sénior; Diane Szulecki, asistente editorial; Annemarie Franklin, directora de proyectos de producción; Kathy Smith, coordinadora de producción, y Margaret Pinnette, revisora de textos.

Por último, agradezco a mi esposa Mary todo su apoyo. Escribir es un trabajo solitario, porque hay que estar a solas con tus pensamientos muchas horas al día. Quiero darle las gracias por darme tiempo para pensar, reflexionar y escribir sin sentir que la estaba descuidando demasiado.

Me encantó tener noticias de muchos alumnos y colegas que leyeron ediciones previas del libro, y espero que el diálogo continúe. Por favor, escriba y cuénteme lo que le gusta del libro y aquello que no le agrada. Mi e-mail es nrc@psych.umass.edu. Cuando escribo, me gusta imaginar que estoy hablando con usted, el lector. Si se pone en contacto conmigo, podremos convertirlo en una conversación entre los dos.

booksmedicos.org

capítulo 1

Introducción

Sumario

- **Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica**
  - Visión ciega
  - Cerebros escindidos
  - Negligencia unilateral
  - Percepción de uno mismo
  - ***Resumen intermedio***
- **Naturaleza de la neurociencia de la conducta**
  - Objetivos de investigación
  - Raíces biológicas de la neurociencia de la conducta
  - ***Resumen intermedio***
- **Selección natural y evolución**
  - Funcionalismo y herencia de rasgos
  - Evolución de la especie humana
  - Evolución de los grandes encéfalos
  - ***Resumen intermedio***
- **Aspectos éticos en la investigación con animales**
- **Orientaciones profesionales en neurociencia**
  - ***Resumen intermedio***
- **Procedimientos para aprender**

booksmedicos.org

La Sra. S. era una mujer de 60 años con un historial de presión arterial alta que no respondía bien a la medicación que estaba tomando. Una tarde estaba sentada en su mecedora leyendo el periódico cuando sonó el teléfono. Se levantó de la silla y fue a contestar. Al hacerlo, se sintió mareada y se detuvo para apoyarse en la mesa de la cocina. No recuerda lo que sucedió después.

A la mañana siguiente un vecino, que solía pasar para tomar un café con la Sra. S., la encontró tirada en el suelo, murmurando incoherencias. El vecino llamó a una ambulancia, que llevó a la Sra. S. al hospital.

Dos días después de su ingreso, la visité en su habitación del hospital junto con un grupo de neuropsicólogos y neurólogos residentes, encabezados por el jefe de Neurología. El neurólogo residente encargado del caso de la Sra. S. ya nos había dicho que esta había sufrido un accidente cerebrovascular en la parte posterior del lado derecho del cerebro. Había colocado una imagen de TAC en un panel iluminado en la pared y nos señalaba un punto blanco causado por la acumulación de sangre en una región determinada de su cerebro. (Si el lector quiere, puede ver esta imagen de TAC en la Figura 5.19.)

Aproximadamente una docena de nosotros entró en la habitación de la Sra. S. Estaba despierta, pero parecía un poco confusa. El residente la saludó y le preguntó cómo se sentía. «Bien, creo», respondió. «Todavía no sé por qué estoy aquí».

«¿Ve usted más gente en la habitación?».

«Claro, ¿por qué?».

«¿Cuántos son?».

Volvió la cabeza a la derecha y empezó a contar. Se detuvo cuando había contado las personas que estaban al pie de su cama. «Siete», dijo. «¿Y qué pasa con nosotros?», preguntó una voz a la izquierda de su cama. «¿Qué?», dijo ella mirando a los que ya había contado. «Aquí, a su izquierda. ¡No, hacia su izquierda!», repitió la voz. Lertamente, más bien de mala gana, comenzó a girar su cabeza hacia la izquierda. La voz seguía insistiendo y, fina mente, vio a quien estaba hablando. «¡Oh!», dijo, «creo que hay alguien más».

El residente se acercó por el lado izquierdo de la cama y le tocó el brazo izquierdo. «¿Qué es esto?», le preguntó. «¿Dónde?», dijo ella. «Aquí», le contestó, levantándole el brazo y moviéndolo con cuidado delante de su cara.

«¡Oh!, es un brazo».

«¿Un brazo?, ¿de quién?».

«No lo sé... Creo que debe de ser suyo».

«No, es el suyo. Mire, es una parte de usted». Le recorrió el brazo con los dedos desde el antebrazo hasta el hombro.

«Bueno, si usted lo dice...», repuso ella, todavía sin creérselo.

Al volver a la sala de residentes, el jefe de Neurología nos dijo que habíamos visto un clásico ejemplo de negligencia unilateral, provocada por daño de una región determinada del lado derecho del cerebro. «He visto muchos casos como este», explicó. «Los pacientes pueden seguir percibiendo sensaciones del lado izquierdo de su cuerpo, pero no les prestan atención. Una mujer puede maquillarse solo el lado derecho de la cara y un hombre afeitarse solo la mitad del rostro. Cuando se ponen una camisa o un abrigo, usan su mano izquierda para meter el brazo y el hombro derechos, pero luego olvidan su brazo izquierdo y dejan la prenda colgando de un hombro. Tampoco miran las cosas que están a la izquierda o incluso la mitad izquierda de las cosas. Una vez visité en su habitación del hospital a un hombre que acababa de tomar el desayuno. Estaba sentado en la cama, con una bandeja enfrente de él. En su plato había la mitad de un bollo. "¿Ha terminado usted?", le pregunté. "Claro", respondió. Cuando no estaba mirando, giré su plato de modo que lo que no se había comido quedó a su derecha. Lo vio, lo miró extrañado y dijo: "¿De dónde demonios ha salido esto?"».

La última frontera de este mundo —y quizá la mayor— está dentro de nosotros. El sistema nervioso humano hace posible todo lo que podemos hacer, todo lo que podemos saber y todo lo que podemos sentir. Su complejidad es enorme, y la tarea de estudiarlo y comprenderlo empequeñece todas las investigaciones previas emprendidas por nuestra especie.

Una de las características humanas más universales es la curiosidad. Queremos explicar qué es lo que hace que sucedan las cosas. En la Antigüedad, la gente creía que los fenómenos naturales estaban provocados por espíritus animados. Se suponía que todo lo que se mueve (los animales, el viento y las mareas, el sol, la luna y las estrellas) tenía un espíritu que le hacía moverse. Por ejemplo, las piedras caían cuando las arrojaban porque los espíritus que las animaban querían reunirse con la Madre Tierra. A medida que nuestros antecesores se fueron haciendo más sofisticados y aprendieron más acerca

booksmedicos.org

de la naturaleza, desecharon este punto de vista (que llamamos *animismo*), a favor de explicaciones físicas en lo que respecta a los objetos inanimados que se mueven. Pero siguieron recurriendo a los espíritus para explicar la conducta humana.

Desde los tiempos más remotos, la gente ha creído que posee algo intangible que le da vida: una mente, un alma o un espíritu. Esta creencia surge del hecho de que cada uno de nosotros es consciente de su propia existencia. Cuando pensamos o actuamos, sentimos como si algo en nuestro interior estuviera pensando o decidiendo actuar. Pero ¿cuál es la naturaleza de la mente humana? Tenemos un cuerpo físico, con músculos que lo mueven y órganos sensoriales, como los ojos y los oídos, que perciben información del mundo que nos rodea. En nuestro cuerpo, el sistema nervioso juega un papel central, recibiendo información de los órganos sensoriales y controlando los movimientos de los músculos. Pero ¿qué papel juega la mente?, ¿*controla* al sistema nervioso?, ¿es una *parte* del sistema nervioso?, ¿es algo físico y tangible, como el resto del cuerpo, o es un espíritu que siempre permanecerá oculto?

Este enigma se ha denominado históricamente el *problemamente-cuerpo*. Los filósofos han intentado solucionarlo durante muchos siglos y, en épocas más recientes, los científicos han asumido esta tarea. Básicamente, se han seguido dos enfoques diferentes: el dualismo y el monismo. El **dualismo** defiende la doble naturaleza de la realidad. Mente y cuerpo son distintos; el cuerpo está compuesto por materia normal y corriente, pero la mente no. El **monismo** sostiene que todo en el universo se compone de materia y energía, y que la mente es un fenómeno que deriva del funcionamiento del sistema nervioso.

La mera especulación sobre la naturaleza de la mente no nos lleva a ninguna parte. Si pudiéramos resolver el problema mente-cuerpo simplemente reflexionando sobre ello, los filósofos lo habrían hecho hace mucho tiempo. Los neurocientíficos de la conducta adoptan una postura empírica, práctica y monista ante el estudio de la naturaleza humana. La mayoría de nosotros cree que, una vez que sepamos cómo funciona el cuerpo humano (y, en particular, cómo funciona el sistema nervioso), el problema mente-cuerpo se habrá resuelto. Podremos explicar cómo percibimos, cómo pensamos, cómo recordamos y cómo actuamos. Podremos incluso explicar la naturaleza de la consciencia de nosotros mismos. Desde luego, estamos lejos de comprender el funcionamiento del sistema nervioso, de modo que solo el tiempo dirá si esta creencia está justificada. En cualquier caso, no hay manera de estudiar los fenómenos que no son físicos en el laboratorio. Todo lo que podemos detectar con nuestros órganos de los sentidos y nuestros instrumentos de laboratorio son manifestaciones del mundo físico: materia y energía.

Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica

Como veremos en los siguientes capítulos, los científicos han averiguado mucho acerca de la fisiología de la conducta: de la percepción, la motivación, la emoción, la memoria y el control de movimientos específicos. Pero antes de abordar estos problemas, quiero mostrar que un abordaje científico del fenómeno quizá más complejo de todos —la consciencia humana— es, cuando menos, posible.

El término *consciencia* puede emplearse para referirse a varios conceptos, incluyendo la mera vigilia. Así, un investigador puede escribir acerca de un experimento utilizando el término «ratas conscientes» para referirse al hecho de que las ratas estaban despiertas y no anestesiadas. Sin embargo, en este contexto estoy utilizando la palabra *consciencia* para referirme al hecho de que los seres humanos nos damos cuenta de (y podemos hablar a otros sobre ello) nuestros pensamientos, percepciones, recuerdos y sentimientos.

Sabemos que la consciencia puede alterarse por cambios en la estructura o la química del encéfalo; por lo tanto, podemos plantear la hipótesis de que la consciencia es una función fisiológica, al igual que la conducta. Podemos incluso especular sobre los orígenes de esta consciencia de sí mismo. La consciencia y la capacidad de comunicarse parecen ir de la mano. Nuestra especie, con su compleja estructura social y enorme capacidad de aprendizaje, está favorecida por nuestra capacidad para comunicarnos: expresar intenciones a otro y pedirle algo a otro. La comunicación verbal hace posible la cooperación y nos permite establecer costumbres y normas de comportamiento. Quizá la evolución de esta capacidad es lo que ha dado lugar al fenómeno de la consciencia. Es decir, nuestra capacidad para enviar y recibir mensajes de otros hace posible que podamos enviarnos y recibir nuestros propios mensajes; en otras palabras, nos permite pensar y ser conscientes de nuestra propia existencia (véase la ***Figura 1.1***).

Visión ciega

Varios fenómenos del encéfalo humano nos dan información acerca de la naturaleza de la consciencia. Uno de estos fenómenos, causado por la lesión de una zona

▷ **dualismo** Creencia de que el cuerpo es una entidad física, pero la mente (o el alma) no.

monismo Creencia de que el mundo está compuesto solo por materia y energía, y que la mente es un fenómeno derivado del funcionamiento del sistema nervioso.

booksmedicos.org

FIGURA 1.1 Estudio del cerebro
¿Llegará a comprender totalmente el cerebro humano su propio funcionamiento?
Grabado del siglo XVI obtenido de la primera edición de *De humani corporis fabrica*, de Andreas Vesalius.
(Cortesía de la National Library of Medicine.)

concreta del encéfalo, es la **visión ciega** (Weiskrantz y cols., 1974; Cowey, 2010). Los síntomas de la visión ciega indican que es errónea la creencia común de que las percepciones deben llegar a la consciencia para influir en nuestra conducta. En ocasiones, cierta información sensitiva, de la que somos totalmente inconscientes, dirige nuestra conducta.

Natalia J. había llevado a su abuelo a ver al Dr. M., un neuropsicólogo. Un accidente cerebrovascular había dejado al Sr. J. casi completamente ciego; todo lo que podía ver era una minúscula mancha en medio de su campo visual. El Dr. M. se había enterado del caso del Sr. J. por medio de su neurólogo y le había pedido que fuera a su laboratorio con el fin de hacerle algunas pruebas para su proyecto de investigación.

El Dr. M. ayudó al Sr. J. a encontrar una silla y sentarse. Este, que se ayudaba con un bastón para andar, se lo dio a su nieta para que lo sujetara. «¿Puede prestármelo?», preguntó el Dr. M. Natalia asintió y se lo cedió. «Estoy estudiando lo que se llama visión ciega», dijo. «Déjenme ver si puedo demostrarles lo que es».

«Por favor, Sr. J., mire hacia delante. Manténgase mirando así y no mueva los ojos ni gire la cabeza. Sé que puede ver un poco enfrente de usted y no quiero que use ese resto de visión para lo que voy a pedirle. Bien. Ahora quisiera que alargara su mano derecha y señalara lo que estoy sosteniendo».

«Pero yo no veo nada. Estoy ciego», dijo el Sr. J., obviamente irritado.

«Ya lo sé, pero inténtelo de todos modos, por favor».

El Sr. J. se encogió de hombros y señaló. Parecía alarmado cuando sus dedos se toparon con el extremo del bastón, que el Dr. M. apuntaba hacia él.

«Abuelo, ¿cómo has hecho eso?», preguntó Natalia sorprendida. «Creía que estabas ciego».

«¡Lo estoy!», dijo él con énfasis. «Solo ha sido cuestión de suerte».

«Vamos a intentarlo un par de veces más, Sr. J.», dijo el Dr. M. «Siga mirando hacia delante. Muy bien». Dio la vuelta al bastón de modo que el mango quedó apuntando al Sr. J. «Ahora quisiera que atrapara el mango del bastón».

El Sr. J. alargó el brazo y atrapó el mango del bastón.

«Bien. Ahora baje la mano, por favor». Giró el bastón 90 grados de manera que la empuñadura quedó orientada verticalmente. «Ahora, agárrelo otra vez».

El Sr. J. lo hizo. Cuando adelantó el brazo giró la muñeca de modo que la mano tuviera la misma orientación que la empuñadura, que volvió a agarrar.

«Bien. Gracias, puede bajar la mano». El Dr. M. se volvió hacia Natalia: «Ahora quisiera examinar a su abuelo, pero después me gustaría hablar con usted».

Como explicó el Dr. M. a Natalia más tarde, el cerebro humano contiene no uno, sino varios mecanismos implicados en la visión. Para simplificar algo la cuestión, vamos a considerar dos sistemas, que evolucionaron en momentos distintos. El más primitivo, que se asemeja al sistema visual de animales como peces y ranas, se desarrolló primero. El más complejo, el que tienen los mamíferos, evolucionó más tarde. Este último, el sistema «mamífero», al parecer es responsable de nuestra capacidad para percibir el mundo que nos rodea. El primero, el sistema visual «primitivo», se encarga principalmente de controlar los movimientos oculares y dirigir nuestra atención a los movimientos repentinos que ocurren a los lados de nuestro campo visual.

▷ **visión ciega** Capacidad de una persona que no puede ver objetos en su campo visual ciego para alcanzarlos de modo certero aun sin ser consciente de percibirlos; se debe a una lesión del sistema visual «mamífero» del encéfalo.

booksmedicos.org

La apoplejía del Sr. J. le había dañado el sistema visual mamífero: la corteza visual del cerebro y algunas de las fibras nerviosas que le transmiten información desde los ojos. Casos como este demuestran que después de que el sistema visual mamífero se haya lesionado, el paciente puede valerse del sistema visual primitivo de su cerebro para guiar los movimientos de las manos hacia un objeto aunque no pueda ver hacia dónde las dirige. En otras palabras, la información visual puede controlar la conducta sin que se produzca una sensación consciente. El fenómeno de la visión ciega sugiere que *la consciencia no es una propiedad general de todas las zonas del cerebro;* ciertas zonas del cerebro desempeñan un papel importante en la consciencia, pero otras no. Aunque no estamos completamente seguros de cuáles son esas zonas ni sabemos con exactitud cómo trabajan, al parecer se relacionan con nuestra capacidad de comunicarnos, con otros y con nosotros mismos. El sistema primitivo, que evolucionó antes de que se desarrollaran los mecanismos encefálicos que dieron lugar a la consciencia, no tiene tales conexiones, de modo que no somos conscientes de la información visual que detecta. Sin embargo, *tiene* conexiones con las regiones del cerebro responsables de controlar los movimientos de las manos. Solo el sistema visual mamífero en el cerebro humano tiene conexiones directas con las zonas del cerebro responsables de la consciencia (véase la ***Figura 1.2***).

Cerebros escindidos

Los estudios de sujetos humanos a quienes se ha realizado una intervención quirúrgica peculiar demuestran contundentemente que, cuando las regiones del cerebro implicadas en la percepción se desconectan de las implicadas en la conducta verbal, también se desconectan de la consciencia. Estos datos sugieren que las regiones del cerebro implicadas en la conducta verbal pueden ser las responsables de la consciencia.

Esta es una intervención quirúrgica que se ha utilizado en casos muy graves de epilepsia que no respondían al tratamiento farmacológico. En dichas personas, las células nerviosas de un lado del cerebro llegan a tener un exceso de actividad incontrolable que se transmite al otro lado del cerebro a través del cuerpo calloso. El **cuerpo calloso** es un amplio haz de fibras nerviosas que conecta las regiones de un lado del cerebro con las regiones correspondientes del otro. Ambos lados empiezan entonces a tener una frenética actividad y se estimulan mutuamente, provocando una crisis epiléptica generalizada. Dichas crisis pueden ocurrir varias veces al día, lo que le impide al paciente llevar una vida normal. Los neurocirujanos descubrieron que seccionar el cuerpo calloso **(operación de cerebro escindido)** reduce, en gran medida, la frecuencia de las crisis epilépticas.

En la Figura 1.3 se ilustra una operación de cerebro escindido. Se nos muestra cómo se secciona el cerebro a través de la línea media, desde el plano anterior al posterior, dividiéndolo en sus dos mitades simétricas. Se ha creado una *ventana* en el lado izquierdo del cerebro

www.medilibros.com

> **cuerpo calloso** Comisura más extensa del encéfalo, que conecta entre sí las áreas neocorticales de cada lado del cerebro.
> **operación de cerebro escindido** Neurocirugía que se realiza en ocasiones como tratamiento de un tipo de epilepsia; el cirujano secciona el cuerpo calloso, que conecta los dos hemisferios cerebrales.

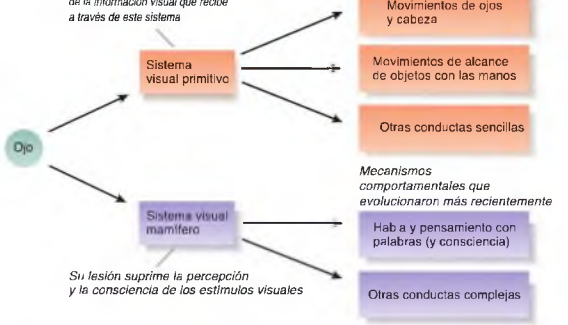


FIGURA 1.2 Una explicación de fenómeno de visión ciega

booksmedicos.org

para que podamos ver cómo el neurocirujano corta el cuerpo calloso con un bisturí especial (véase la ***Figura 1.3***).

Sperry (1966) y Gazzaniga y sus colaboradores (Gazzaniga, 1970; Gazzaniga y LeDoux, 1978) estudiaron exhaustivamente este tipo de pacientes. La parte más extensa del encéfalo consta de dos partes simétricas, llamadas **hemisferios cerebrales,** que reciben información sensorial del lado opuesto del cuerpo. También controlan los movimientos de dicho lado. El cuerpo calloso permite que los dos hemisferios compartan la información, de modo que cada lado sabe lo que el otro está percibiendo y haciendo. Después de la operación de cerebro escindido, los dos hemisferios quedan desconectados y funcionan independientemente; sus mecanismos sensoriales, sus recuerdos y sus sistemas motores ya no pueden intercambiar información. Quizás piense que desconectar los hemisferios cerebrales es devastador, pero los efectos de esta desconexión no son aparentes para un observador casual, por la sencilla razón de que es solo un hemisferio, el izquierdo en la mayoría de las personas, el que controla el lenguaje. El hemisferio derecho de una persona con epilepsia que tiene cerebro escindido parece capaz de entender instrucciones verbales razonablemente bien, pero es totalmente incapaz de producir el habla.

Puesto que solo uno de los lados del cerebro puede hablar de lo que está experimentando, la gente que dialoga con una persona que tiene cerebro escindido está conversando con uno solo de los hemisferios: el izquierdo. Las operaciones del hemisferio derecho son más difíciles de detectar. Incluso el hemisferio izquierdo del paciente tiene que enterarse de que el hemisferio derecho existe de modo independiente. Una de las primeras cosas que estos pacientes dicen notar tras la operación es que su mano izquierda parece «actuar por su cuenta». Por ejemplo, los pacientes pueden descubrirse a sí mismos dejando un libro que tenían en la mano izquierda incluso cuando lo estaban leyendo con gran interés. Esta contradicción ocurre porque el hemisferio derecho, que controla la mano izquierda, no puede leer y, por lo tanto, el libro le resulta aburrido. Otras veces se sorprenden haciendo gestos obscenos (con la mano izquierda) que no pretendían hacer. Un psicólogo contó en una ocasión que un hombre con cerebro escindido intentaba golpear a su esposa con una mano y protegerla con la otra. ¿Quería *de verdad* pegarle? Sí y no, creo yo.

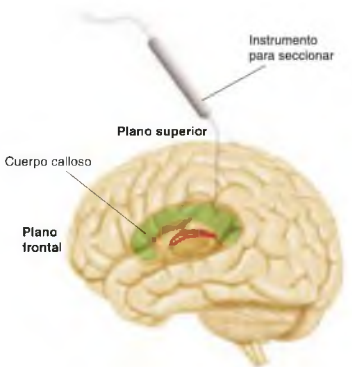


FIGURA 1.3 Operación de cerebro escindido
Se ha abierto una *ventana* en un lado del encéfalo de modo que podamos ver cómo se secciona el cuerpo calloso en la línea media del encéfalo.

El sistema olfativo constituye una excepción a la regla general de que la información sensitiva discurre de una parte del cuerpo al lado contrario del encéfalo. Es decir, cuando una persona huele una flor por la fosa nasal izquierda, el encéfalo *izquierdo* recibe la información relativa al olor. Así pues, si la fosa nasal derecha de un paciente con cerebro escindido está taponada, dejando solo abierta la izquierda, el paciente será capaz de decirnos cuáles son los olores, porque la información es recibida por la parte del encéfalo que controla el lenguaje (Gordon y Sperry, 1969). Sin embargo, si el olor penetra por la ventana nasal derecha, dirá que no huele nada. Pero, en realidad, el cerebro derecho *ha percibido* el olor y *puede* identificarlo. Para demostrar que esto es así, pedimos al paciente que olfatee un olor a través de la ventana nasal derecha y luego escoja alguno de los objetos que están ocultos de su vista por una mampara. Si se le pide que use la mano izquierda, controlada por el hemisferio que ha detectado el olor, el paciente escogerá el objeto que corresponde al olor: una flor de plástico si es un olor a flores, un pez de juguete si es un olor a pez, una figura de un árbol si es un olor a pino, etc. Pero, si se le pide que utilice la mano derecha, el paciente no hará bien la prueba, porque la mano derecha está conectada con el hemisferio izquierdo, que no ha percibido el olor (véase la ***Figura 1.4***).

Los efectos de la sección del cuerpo calloso apoyan la conclusión de que llegamos a ser conscientes de algo solo si la información sobre ello puede alcanzar las regiones del cerebro responsables de la comunicación verbal, que se localizan en el hemisferio izquierdo. Si la información no alcanza dichas regiones, entonces no

hemisferios cerebrales Las dos mitades simétricas del cerebro. Constituyen la parte principal del mismo.

booksmedicos.org

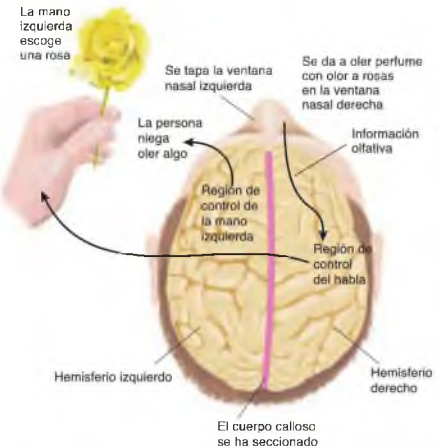


FIGURA 1.4 Olfacción con un cerebro escindido
Una persona con cerebro escindido identifica un objeto en respuesta a un estímulo olfativo.

www.medilibros.com

alcanza la consciencia. Aún sabemos muy poco acerca de la fisiología de la consciencia, pero los estudios de personas con daño cerebral empiezan a aportarnos algunos conocimientos útiles. Esta cuestión se discutirá en capítulos posteriores.

Negligencia unilateral

El fenómeno descrito en el caso clínico del comienzo de este capítulo —dificultad para percibir lo que se localiza a la izquierda de uno mismo— se conoce como **negligencia unilateral** (Adair y Barrett, 2008). La negligencia unilateral («localizada en un lado») se debe al daño de una región concreta del lado derecho del cerebro: la corteza del lóbulo parietal. (En el Capítulo 3 se describe la localización de esta región.) El lóbulo parietal recibe información directamente de la piel, los músculos, las articulaciones, los órganos internos y la parte del oído interno relacionada con el equilibrio. Por lo tanto, está relacionado con el cuerpo y su posición. Pero esto no es todo: la corteza parietal también recibe indirectamente información auditiva y visual. Su función más importante parece ser integrar la información sobre los movimientos y la localización de las partes del cuerpo con la de la localización de los objetos en el espacio que nos rodea. Esta información nos permite alcanzar y manipular objetos, y orientarnos en el espacio.

Si la negligencia unilateral consistiera simplemente en ceguera para la parte izquierda del campo visual y anestesia en la parte izquierda del cuerpo, no sería, con diferencia, tan interesante. Pero los sujetos con negligencia unilateral no están medio ciegos ni medio anestesiados. En circunstancias adecuadas, *pueden ver* lo que está localizado a su izquierda y *pueden decir* cuándo alguien les toca en el lado izquierdo del cuerpo. Pero, por lo general, no prestan atención a tales estímulos y actúan como si el lado izquierdo del mundo y de sus cuerpos no existiera. En otras palabras, su falta de atención a lo que está a la izquierda significa que habitualmente no llegan a ser conscientes de ello.

Volpe, Le Doux y Gazzaniga (1979) presentaron pares de estímulos visuales a pacientes con negligencia unilateral —un estímulo en el campo visual izquierdo y otro en el derecho—. Invariablemente, estos sujetos decían ver solo el estímulo situado a la derecha. Pero cuando los investigadores les pidieron que dijeran si los dos estímulos eran o no idénticos, contestaron correctamente, *pese a decir que no eran conscientes del estímulo de la izquierda.*

▷ **negligencia unilateral** Síndrome por el que una persona no presta atención a los objetos que se localizan a su izquierda ni al lado izquierdo de los objetos localizados en cualquier lugar; suele deberse a una lesión del lóbulo parietal derecho.

booksmedicos.org

Si reflexionamos sobre la historia del hombre que comía solo la mitad derecha del bollo que contó el jefe de Neurología, nos daremos cuenta de que los pacientes con negligencia unilateral *han de ser capaces* de percibir más que el campo visual derecho. Recordemos que estos pacientes tienen dificultad para percibir no solo lo que está a su izquierda, sino también la *mitad izquierda* de las cosas. Pero, para distinguir entre la mitad izquierda y la derecha de un objeto, primero hay que percibir el objeto entero, si no, ¿cómo sabríamos dónde está el medio?

Los pacientes con negligencia unilateral también manifiestan su falta de consciencia de la mitad izquierda de las cosas al dibujar. Por ejemplo, cuando se les pide que dibujen un reloj, casi siempre dibujan bien un círculo, pero cuando luego ponen dentro los números los amontonan todos en el lado derecho. A veces se paran sin más al llegar al 6 o al 7, y otras escriben el resto de los números debajo del círculo. Si se les pide que dibujen una margarita, comienzan dibujando el tallo y una o dos hojas y luego todos los pétalos a la derecha. Si se les pide que dibujen una bicicleta, dibujan las ruedas y luego ponen dentro los radios, pero solo en la derecha (véase la ***Figura 1.5***).

Bisiach y Luzzatti (1978) demostraron un fenómeno similar, lo que sugiere que la negligencia unilateral llega a afectar incluso a las representaciones visuales que tiene una persona. Los investigadores pidieron a dos pacientes con negligencia unilateral que describieran la Plaza del Duomo, un lugar bien conocido en Milán, ciudad en la que vivían ellos y los pacientes. Les pidieron que imaginaran estar en el extremo norte de la plaza y que describieran lo que veían. Los pacientes nombraron a su debido tiempo los edificios, pero solo los situados al oeste, a su derecha. Luego les pidieron que se imaginaran a sí mismos en el extremo sur de la plaza. Esta vez nombraron los edificios que se situaban al este —de nuevo, a su derecha—. Obviamente, conocían *todos* los edificios y su localización, pero solamente los visualizaban cuando los edificios se localizaban en el lado derecho de su (imaginario) campo visual.

Como se puede ver, existen dos síntomas principales de negligencia unilateral: negligencia de la mitad izquierda de los objetos que hay en el entorno y negligencia de la mitad izquierda del propio cuerpo. De hecho, aunque la mayoría de las personas con negligencia unilateral presenta ambos tipos de síntomas, las investigaciones indican que estos se deben a una lesión de regiones ligeramente diferentes del cerebro (Hillis y cols., 2005).

FIGURA 1.5 Negligencia unilateral
Cuando las personas que padecen negligencia unilateral intentan dibujar dibujos sencillos, se pone de manifiesto su falta de consciencia de la mitad izquierda de los objetos ya que dibujan solo los trazos que están en la parte derecha.

Percepción de uno mismo

Aunque la negligencia del lado izquierdo del propio cuerpo solo se puede estudiar en personas con anomalías cerebrales, un fenómeno interesante observado en personas con cerebros ilesos confirma la importancia del lóbulo parietal (y de otras regiones del cerebro) para percibir la sensación del propio cuerpo. Ehrsson, Spence y Passingham (2004) estudiaron la *ilusión de la mano de goma*. Se colocó a sujetos normales de tal forma que su mano izquierda quedaba fuera de su campo de visión y frente a ellos se situó una mano de goma que parecía real. Los investigadores tocaron la mano izquierda escondida y la mano visible de goma con un pequeño pincel. Si las dos manos se tocaban simultáneamente y en la misma dirección, los sujetos comenzaban a sentir la mano de goma como si fuera propia. De hecho, si luego se les pedía que utilizaran su mano derecha para señalar su mano izquierda, tendían a señalar la mano de goma. Sin embargo, si la mano real y la artificial se tocaban siguiendo una dirección diferente o en un momento diferente, los sujetos *no sentían* la mano de goma como si fuera la suya (véase la ***Figura 1.6***).

Mientras los sujetos estaban participando en el experimento, los investigadores registraron la actividad de su cerebro mediante una resonancia magnética funcional (RMf). (Las técnicas de exploración cerebral se describen en el Capítulo 5.) Estas imágenes mostraron un aumento de actividad en el lóbulo parietal y, posteriormente, cuando los sujetos comenzaron a sentir la mano de goma como perteneciente a su propio cuerpo, en la *corteza premotora*, una región del cerebro que participa en el control de la planificación de los movimientos. Cuando el roce en la mano real y en la artificial no estaba coordinado y los sujetos no sentían la mano de goma como propia, la corteza premotora no se activaba.

booksmedicos.org

FIGURA 1.6 Ilusión de la mano de goma
Si se dan ligeros toques con un pincel sincrónicamente y en la misma dirección, en la mano izquierda, oculta, del sujeto y en la mano de goma, visible, el sujeto sentirá la mano artificial como su propia mano. Si las manos se tocan asincrónicamente o en diferente dirección, la ilusión no ocurre.

Los investigadores concluyeron que la corteza parietal analizaba el hecho de ver y sentir los roces del pincel. Cuando la corteza parietal detectaba que eran congruentes, dicha información se transmitía a la corteza premotora, la cual producía la sensación de que la mano de goma pertenecía a su propio cuerpo.

Un segundo estudio realizado en el mismo laboratorio proporcionó una demostración particularmente concluyente de que las personas experimentan un auténtico sentimiento de pertenencia de la mano de goma (Ehrsson y cols., 2007; Slater y cols., 2009). Los investigadores siguieron el procedimiento antes descrito para crear una impresión de pertenencia y luego hicieron además de pinchar la mano de goma con una aguja (en realidad, no llegaron a tocar la mano con la aguja). Las imágenes de RMf mostraron un aumento de actividad en una región del cerebro, la corteza cingulada anterior, que habitualmente se activa cuando alguien prevé dolor, y también en una región, el área motora suplementaria, que habitualmente se activa cuando alguien siente la necesidad de mover su brazo (Fried y cols., 1991; Peyron, Laurent y García Larrea, 2000). Así pues, la impresión de que la mano de goma estaba a punto de recibir un doloroso pinchazo con una aguja hacía que las personas reaccionaran tal y como hubieran hecho si su propia mano fuera amenazada.

www.medilibros.com

RESUMEN INTERMEDIO

Comprender la consciencia humana

Durante muchos siglos, el problema mente-cuerpo ha desconcertado a los filósofos. La ciencia moderna adopta una postura monista: la idea de que el mundo está compuesto por materia y energía, y la mente humana es un producto del encéfalo humano. Los estudios de las funciones del sistema nervioso humano apoyan, por lo general, esta postura, como muestran tres ejemplos concretos. Estos fenómenos nos enseñan que el daño cerebral, al destruir funciones encefálicas conscientes o desconectarlas de los mecanismos del lenguaje sitos en el hemisferio izquierdo, revela la existencia de mecanismos perceptivos de los que la persona *no* es consciente, y que la sensación de propiedad de nuestro propio organismo es una función del encéfalo humano.

La visión ciega es un fenómeno que se observa tras un daño cerebral parcial del sistema visual mamífero en un lado del cerebro. Aunque la persona está ciega, en el sentido habitual de la palabra, para todo lo que se le presente en una parte del campo visual, puede, no obstante, alcanzar y señalar objetos de cuya presencia no es consciente. Del mismo modo, cuando se presenta información sensorial sobre un objeto determinado al hemisferio derecho de una persona a quien se le ha realizado una operación de cerebro escindido, esta no tiene consciencia del objeto, pero puede, sin embargo, indicar por movimientos de la mano izquierda que lo ha percibido. La negligencia unilateral —falta de consciencia de la mitad izquierda de los objetos o elementos localizados a la izquierda de una persona— pone de manifiesto la existencia de mecanismos cerebrales que controlan nuestra atención a las cosas y, por tanto, nuestra capacidad para llegar a ser conscientes de ellas. Estos fenómenos sugieren que la consciencia implica la activación de operaciones de los mecanismos verbales que se encuentran en el

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

hemisferio izquierdo. En efecto, la consciencia puede ser, en gran medida, una cuestión relacionada con nuestra capacidad de «hablar con uno mismo». Así pues, una vez que comprendamos las funciones lingüísticas del cerebro, puede que hayamos avanzado bastante en el conocimiento de cómo el cerebro puede ser consciente de su propia existencia. El fenómeno de la mano de goma indica que la sensación de propiedad de nuestro propio organismo es el resultado de mecanismos encefálicos susceptibles de ser estudiados con los métodos propios de la neurociencia.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Podría programarse un ordenador lo suficientemente grande y complejo para ser consciente de sí mismo? Supongamos que algún día alguien afirma haberlo hecho: ¿qué tipo de prueba necesitaría usted para admitir esa afirmación?
2. ¿Tienen consciencia otros animales además de los humanos? La capacidad de algunos animales de comunicarse entre ellos y con las personas, ¿es indicio de al menos alguna forma de consciencia de uno mismo y de los otros?
3. Sin duda, el hemisferio izquierdo de una persona con cerebro escindido es consciente de la información que recibe y de sus propios pensamientos. No es consciente de los procesos mentales del hemisferio derecho. Pero ¿es posible que el hemisferio derecho sea también consciente aunque no pueda decírnoslo? ¿Cómo podríamos averiguar si posiblemente es así? ¿Encuentra usted alguna relación entre este asunto y el planteado en la primera pregunta?

Naturaleza de la neurociencia de la conducta

La neurociencia de la conducta se denominó anteriormente *psicología fisiológica*, y aún recibe este nombre en ocasiones. Efectivamente, el primer texto de psicología, escrito por Wilhelm Wundt a finales del siglo XIX, fue titulado *Principios de Psicología Fisiológica*. En los últimos años, con la avalancha de información sobre biología experimental, científicos de otras disciplinas se han convertido en destacados colaboradores de la investigación de la fisiología de la conducta. El hecho de que se hayan unido los esfuerzos de neurocientíficos de la conducta, fisiólogos y otros neurocientíficos se debe a que se ha asumido que la función final del sistema nervioso es la conducta.

Cuando pregunto a mis estudiantes cuál creen que es la función final del cerebro, suelen decirme «pensar» o «tener un razonamiento lógico», o «percibir» o «recordar las cosas». Es cierto que el sistema nervioso lleva a cabo dichas funciones, pero estas sirven de base a la función principal: controlar el movimiento. (Tenga en cuenta que el movimiento incluye hablar, un tipo de conducta humana muy importante.) La función básica de la percepción es informarnos de lo que está pasando en nuestro entorno, de modo que nuestras conductas sean adaptativas y útiles: la percepción sin la capacidad de actuar sería inútil. Por supuesto, una vez que nuestras capacidades perceptivas se han desarrollado, pueden utilizarse para otros fines distintos al de guiar la conducta. Por ejemplo, podemos disfrutar de una hermosa puesta de sol o de una grandiosa obra de arte sin que esta percepción nos empuje a hacer algo en particular. Y a menudo pueden ocurrir pensamientos sin que ello lleve a una conducta manifiesta. Sin embargo, la *capacidad de pensar* evolucionó porque nos permite realizar conductas complejas que logran objetivos útiles. Y, mientras que recordar lo que nos ha sucedido en el pasado puede ser un pasatiempo agradable, la capacidad de aprender y recordar evolucionó —también en este caso— porque permitía a nuestros antecesores sacar provecho de la experiencia y llevar a cabo conductas que les eran útiles.

La historia moderna de la investigación en psicología fisiológica ha sido escrita por científicos que han combinado los métodos experimentales de la psicología y de la fisiología y los han aplicado a cuestiones que conciernen a investigadores en muchos campos diferentes. Así, hemos estudiado los procesos perceptivos, el control del movimiento, el sueño y la vigilia, la conducta reproductora, la conducta de ingesta, la conducta emocional, el aprendizaje y el lenguaje. En los últimos años hemos empezado a estudiar la fisiología de estados patológicos humanos tales como las adicciones y los trastornos mentales. Todos estos temas se tratarán en los capítulos siguientes de este libro.

Objetivos de investigación

El objetivo de todos los científicos es explicar los fenómenos que estudian. Pero ¿qué entendemos por *explicar*? Las explicaciones científicas pueden ser de dos tipos: generalización y reducción. Todos los científicos emplean la **generalización.** Por ejemplo, los psicólogos

▷ **generalización** Un tipo de explicación científica; una conclusión general basada en muchas observaciones de fenómenos similares.

booksmedicos.org

explican casos particulares de conducta como ejemplos de leyes generales, que deducen de sus experimentos. Pongamos por caso, la mayoría de los psicólogos explicarían un miedo patológicamente intenso a los perros como un ejemplo de un tipo determinado de aprendizaje llamado *condicionamiento clásico*. Es de suponer que un perro atemorizó a la persona en las primeras etapas de su vida. Un estímulo desagradable se asoció con la imagen del animal (quizá la persona fue derribada por un perro enorme o fue atacada por un perro violento), y ver posteriormente un perro evoca la respuesta primitiva: miedo.

La mayoría de los fisiólogos usan otro enfoque más para sus explicaciones: la **reducción.** Explican fenómenos complejos en términos de fenómenos más simples. Por ejemplo, pueden explicar el movimiento de un músculo en términos de cambios en las membranas de células musculares, la entrada de determinadas sustancias químicas y las interacciones entre moléculas de proteínas en el interior de estas células. Por contraposición, un biólogo molecular explicaría estos hechos en términos de fuerzas que unen varias moléculas entre sí y provocan que diversas partes de las moléculas se atraigan una a otra. A su vez, el trabajo de un físico atómico es describir la materia y la energía en sí mismas, y dar cuenta de las diversas fuerzas que se observan en la naturaleza. Quienes se dedican a distintas ramas de la ciencia utilizan la reducción para elaborar una serie de generalizaciones más elementales con el fin de explicar los fenómenos que estudian.

La tarea del neurocientífico de la conducta es explicar la conducta mediante el estudio de los procesos fisiológicos que la controlan. Pero los neurocientíficos de la conducta no pueden limitarse a ser reduccionistas. No es suficiente observar conductas y relacionarlas con sucesos fisiológicos que ocurren al mismo tiempo. Conductas idénticas pueden darse por diferentes razones y, por lo tanto, pueden desencadenarse por diferentes mecanismos fisiológicos. Así pues, hemos de entender *psicológicamente* por qué se da una determinada conducta, es decir, qué funciones realiza, para poder comprender qué sucesos fisiológicos la desencadenan.

Veamos un caso concreto. Los ratones, al igual que muchos otros mamíferos, suelen construir madrigueras. Las observaciones comportamentales demuestran que los ratones construyen madrigueras en dos casos: cuando la temperatura ambiental es baja y cuando el animal está preñado. Un ratón no preñado solo construirá una madriguera si el tiempo es frío, mientras que un ratón preñado la construirá independientemente de la temperatura. La misma conducta se da por razones diferentes. De hecho, la conducta de construir madrigueras está controlada por dos mecanismos fisiológicos diferentes. La construcción de madrigueras puede estudiarse como una conducta relacionada con el proceso de regulación de la temperatura o en el contexto de la conducta parental. Aunque el mismo conjunto de mecanismos cerebrales controlará los movimientos que hace un ratón al construir la madriguera en ambos casos, estos mecanismos serán activados por partes diferentes del cerebro. Una parte recibe información de los detectores corporales de temperatura y la otra está influida por hormonas presentes en el cuerpo durante la preñez.

A veces, los mecanismos fisiológicos pueden decirnos algo sobre los procesos psicológicos. Esto sucede especialmente en el caso de fenómenos complejos, como el lenguaje, la memoria y el estado de ánimo, que no se han explicado totalmente desde una aproximación psicológica. Por ejemplo, la lesión de una zona específica del cerebro puede provocar déficits muy específicos de la capacidad lingüística de una persona. El carácter de estos déficits sugiere cómo están organizadas dichas capacidades. Cuando la lesión afecta a una región cerebral que es importante para analizar los sonidos del habla, también produce dificultades para pronunciar. Esta observación sugiere que la capacidad de reconocer una palabra hablada y la de pronunciarla implican mecanismos cerebrales relacionados. La lesión de otra zona del cerebro puede producir marcadas dificultades para leer en voz alta palabras con las que no está familiarizado, pero no altera la capacidad de la persona para leer palabras que le resultan conocidas. Este descubrimiento sugiere que la comprensión de la lectura puede seguir dos caminos: uno relacionado con los sonidos del habla y otro que principalmente consiste en el reconocimiento visual global de las palabras.

En la práctica, los esfuerzos de investigación de los neurocientíficos de la conducta incluyen ambas formas de explicación: generalización y reducción. El conocimiento de los investigadores, tanto de las generalizaciones psicológicas sobre la conducta como de los mecanismos fisiológicos, suscita ideas para realizar experimentos. Así pues, un buen neurocientífico de la conducta tiene que ser *tanto* un buen psicólogo *como* un buen fisiólogo.

Raíces biológicas de la neurociencia de la conducta

El estudio de (o las especulaciones sobre) la fisiología de la conducta tiene sus raíces en la Antigüedad. Puesto que el movimiento del corazón es necesario para la vida y ya que las emociones lo hacen latir más fuerte, muchas culturas antiguas, incluyendo la egipcia, la india y la china, consideraron que el corazón era la sede del pensamiento

reducción Un tipo de explicación científica; se describe un fenómeno en términos de los procesos más elementales subyacentes.

booksmedicos.org

y las emociones. Los antiguos griegos también lo creían, pero Hipócrates (460-370 a.C.) concluyó que este papel debía asignarse al cerebro.

No todos los antiguos eruditos griegos estaban de acuerdo con Hipócrates. Aristóteles no lo estaba: creía que el cerebro servía para enfriar las pasiones del corazón. Pero Galeno (130-200 d.C.), que sentía el mayor respeto por Aristóteles, llegó a la conclusión de que el papel que Aristóteles concedía al cerebro era «totalmente absurdo, puesto que en tal caso la naturaleza no habría colocado el encéfalo [cerebro] tan lejos del corazón... y no habría unido a él las fuentes de todos los sentidos [los nervios sensoriales]» (Galeno, traducción de 1968, p. 387). Galeno dio al cerebro la suficiente importancia como para llegar a diseccionar y estudiar el cerebro de vacas, ovejas, cerdos, gatos, perros, comadrejas, monos y simios (Finger, 1994).

A René Descartes, filósofo y matemático francés del siglo XVII, se le ha llamado el padre de la filosofía moderna. Aunque no era biólogo, sus especulaciones sobre el papel de la mente y del cerebro en el control de la conducta constituyen un buen punto de partida en la historia moderna de la neurociencia de la conducta. Descartes creía que el mundo era una entidad estrictamente mecánica que, una vez puesta en movimiento por Dios, seguía su curso sin interferencia divina. Así pues, para entender el mundo solo había que entender cómo está construido. Para Descartes, los animales eran ingenios mecánicos; su conducta estaba controlada por estímulos ambientales. Su idea del cuerpo humano era bastante similar: se trataba de una máquina. Descartes observó que algunos movimientos del cuerpo humano eran automáticos e involuntarios. Por ejemplo, si los dedos de una persona tocaban un objeto caliente, el brazo se retiraba inmediatamente de la fuente de estimulación. Reacciones como esta no requerían la participación de la mente: ocurrían automáticamente. Descartes llamó a estos actos **reflejos** (del latín *reflectere*, «doblarse sobre sí mismo»). La energía procedente de la fuente externa sería reflejada de vuelta a través del sistema nervioso hasta los músculos, que se contraerían. El término se usa todavía en la actualidad, aunque es evidente que el acto reflejo ahora se explica de otro modo (véase la ***Figura 1.7***).

Al igual que la mayor parte de los filósofos de su tiempo, Descartes era dualista; creía que cada persona tenía una mente, un atributo exclusivamente humano que no estaba sujeto a las leyes del universo. Pero su pensamiento difería del de sus predecesores en algo importante: fue el primero en sugerir que existe un nexo de unión entre la mente humana y su alojamiento solamente físico: el cerebro. Creía que la mente controlaba los movimientos del cuerpo, mientras que el cuerpo, a través de sus órganos de los sentidos, aportaba a la mente información sobre lo que estaba pasando en el

FIGURA 1.7 Explicación de Descartes de una respuesta refleja a un estímulo doloroso

entorno. En concreto, propuso que esta interacción tenía lugar en la glándula pineal, un pequeño órgano localizado por encima del tronco cerebral, oculto bajo los hemisferios cerebrales. Observó que el cerebro contenía cavidades huecas (los *ventrículos*) que estaban llenas de líquido e hipotetizó que este líquido estaba sometido a presión. Cuando la mente decidía realizar un acto, empujaba como un pequeño mando a la glándula pineal en una dirección determinada, haciendo que el líquido fluyera desde el cerebro al conjunto de nervios apropiado. Este flujo provocaba que los propios músculos se inflaran y se movieran (véase la ***Figura 1.8***).

Cuando era joven, Descartes quedó muy impresionado por las estatuas móviles de las grutas de los Jardines Reales, en el oeste de París (Jaynes, 1970). Le fascinaron los mecanismos ocultos que hacían moverse a las estatuas cuando los visitantes pisaban placas ocultas. Por ejemplo, cuando un visitante se aproximaba a una estatua de bronce de Diana bañándose en un estanque, la estatua desaparecía y se ocultaba detrás de un rosal de bronce. Si el visitante la seguía, surgía una imponente estatua de Neptuno que le cerraba el paso con su tridente.

Estos ingenios sirvieron de modelo a Descartes en su teoría sobre cómo funciona el cuerpo. El agua a presión de las estatuas móviles fue reemplazada por el líquido de los ventrículos, los conductos por nervios, los cilindros por músculos y, finalmente, las válvulas ocultas por la

reflejo Movimiento automático, estereotipado, que se produce como resultado directo de un estímulo.

booksmedicos.org

FIGURA 1.8 Teoría de Descartes
Grabado sobre madera procedente de *De homine*, por René Descartes, publicado en 1662. Descartes creía que el «alma» (que hoy llamaríamos *mente*) controla los movimientos de los músculos gracias a su acción sobre la glándula pineal. De acuerdo con su teoría, los ojos envían información visual al encéfalo, donde puede ser estudiada por el alma. Cuando el alma decide actuar, mueve la glándula pineal (marcada con una H en el dibujo), lo que desp azaría líquido a presión a través de los nervios hasta los músculos adecuados. Esta explicación se basa en e mecanismo que hacía moverse a las estatuas de los Jardines Reales, cerca de París.
(Por cortesía de Historical Pictures Service, Chicago.)

FIGURA 1.9 Johannes Müller (1801-1858)
(Por cortesía de la National Library of Medicine.)

glándula pineal. Esta historia ilustra una de las primeras veces en que un dispositivo tecnológico se utilizó como modelo para explicar cómo funciona el sistema nervioso. En ciencia, un **modelo** es un sistema relativamente sencillo que funciona según principios conocidos y es capaz de realizar al menos algunas de las cosas que puede hacer un sistema más complejo. Por ejemplo, cuando los científicos descubrieron que los elementos del sistema nervioso se comunican mediante impulsos eléctricos, los investigadores desarrollaron modelos del cerebro basados en paneles telefónicos y, más recientemente, en ordenadores. También se han desarrollado modelos abstractos, con propiedades del todo matemáticas.

El modelo de Descartes era útil, porque, al contrario que las especulaciones puramente filosóficas, podía probarse experimentalmente. De hecho, no pasó mucho tiempo antes de que los biólogos demostraran que Descartes estaba equivocado. Por ejemplo, Luigi Galvani, un fisiólogo italiano del siglo XVII, descubrió que la estimulación eléctrica de un nervio de una rana provocaba la contracción del músculo al que estaba unido. La contracción ocurría incluso si el nervio y el músculo habían sido separados del resto del cuerpo, de modo que la capacidad del músculo para contraerse y la capacidad del nervio para enviar un mensaje al músculo eran características propias de los tejidos. Por lo tanto, el encéfalo no inflaba los músculos enviándoles un líquido a presión a través del nervio. El experimento de Galvani llevó a otros investigadores a estudiar el carácter del mensaje transmitido por el nervio y la manera en que se contraen los músculos. Los resultados de estos esfuerzos dieron lugar a un cúmulo de conocimientos sobre la fisiología de la conducta.

Una de las figuras más importantes en el desarrollo de la fisiología experimental fue Johannes Müller, un fisiólogo alemán del siglo XIX. Müller era un ferviente defensor de aplicar las técnicas experimentales a la fisiología. Hasta entonces, la labor de la mayoría de los científicos naturales se había limitado a observar y clasificar. Aunque estas actividades son esenciales, Müller insistió en que los principales avances en el conocimiento de cómo funciona el organismo solo se conseguirían extirpando o aislando experimentalmente órganos de animales, examinando sus respuestas a diversas sustancias químicas y alterando de alguna otra manera su ambiente para ver cómo respondían los órganos (véase la ***Figura 1.9***). Su contribución más importante al estudio de la fisiología de la conducta fue su **doctrina de las energías nerviosas específicas.** Müller observó que, aunque todos los nervios conducen el mismo mensaje básico —un impulso eléctrico—, percibimos los mensajes de diferentes nervios de modo diferente. Por ejemplo, los mensajes transmitidos por los nervios ópticos producen sensaciones de imágenes visuales, y los transmitidos por los nervios auditivos, sensaciones de sonido. ¿Cómo pueden producirse sensaciones diferentes a partir del mismo mensaje básico?

modelo Analogía matemática o física de un proceso fisiológico; por ejemplo, los programas de ordenador se han utilizado como modelos de varias funciones del encéfalo.

doctrina de las energías nerviosas específicas Conclusión a la que llegó Müller: puesto que todas las fibras nerviosas conducen el mismo tipo de mensaje, la modalidad de información sensorial que transmiten ha de ser especificada por el tipo determinado de fibras nerviosas que se activan.

www.medilibros.com

booksmedicos.org

La respuesta es que los mensajes se dan en canales diferentes. La parte del cerebro que recibe mensajes de los nervios ópticos interpreta la actividad como estimulación visual, incluso si los nervios en realidad son estimulados mecánicamente (p. ej., cuando nos frotamos los ojos, vemos destellos de luz). Puesto que diferentes partes del cerebro reciben mensajes de diferentes nervios, el cerebro ha de estar funcionalmente dividido: unas partes llevan a cabo ciertas funciones, mientras que otras llevan a cabo otras funciones distintas.

La defensa que hizo Müller de la experimentación y las deducciones lógicas de su doctrina de las energías nerviosas específicas sentaron las bases para realizar experimentos directamente en el encéfalo. Eso fue lo que hizo Pierre Flourens, un fisiólogo francés del siglo XIX. Flourens extirpó diversas partes del encéfalo de animales y examinó su conducta. Observar qué era lo que el animal ya no podía hacer le permitió inferir la función de la parte del encéfalo extirpada. Este método se denomina **ablación experimental** (del latín *ablatus*, «eliminado»). Flourens sostuvo que había descubierto las regiones cerebrales que controlan la frecuencia cardíaca y la respiración, los movimientos voluntarios y los reflejos visuales y auditivos.

Poco después de que Flourens realizara sus experimentos, Paul Broca, un cirujano francés, aplicó el principio de ablación experimental al cerebro humano. Por supuesto, no extirpó deliberadamente partes del cerebro humano para ver cómo funcionaban, sino que observó la conducta de personas cuyos cerebros habían sido dañados por un accidente cerebrovascular. En 1861 realizó una autopsia del cerebro de un hombre que había sufrido una apoplejía, a consecuencia de la cual había perdido la capacidad de hablar. Las observaciones de Broca le llevaron a concluir que una región de la corteza en la parte frontal del lado izquierdo del cerebro realiza funciones que son necesarias para el habla (véase la ***Figura 1.10***). Otros médicos pronto obtuvieron pruebas que apoyaban sus conclusiones. Como veremos en el Capítulo 14, el control del habla no se localiza en una región determinada del cerebro. En realidad, el habla requiere muchas funciones diferentes, que están distribuidas por todo el cerebro. No obstante, el método de ablación experimental sigue siendo importante para nuestro conocimiento del encéfalo, tanto el del ser humano como el de animales de laboratorio.

Tal como se mencionó antes, Luigi Galvani utilizó electricidad para demostrar que los músculos contienen la fuente de energía que hace posible que se contraigan. En 1870, los fisiólogos alemanes Gustav Fritsch y Eduard Hitzig emplearon la estimulación eléctrica como un medio de comprender la fisiología del encéfalo. Aplicaron una débil corriente eléctrica a la superficie expuesta del encéfalo de un perro y observaron los efectos de la estimulación. Encontraron que la estimulación de diferentes

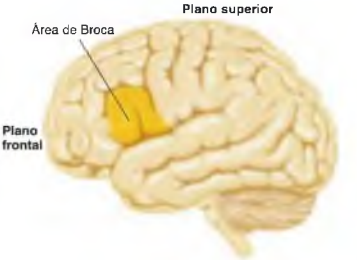


FIGURA 1.10 Área de Broca
Esta región del cerebro se llama así en honor al cirujano francés Paul Broca, quien descubrió que la lesión de una región del lado izquierdo del cerebro altera la capacidad del hab a.

partes de una región específica del encéfalo provocaba la contracción de músculos específicos del lado opuesto del cuerpo. Ahora nos referimos a esta región como la *corteza motora primaria*, y sabemos que las células nerviosas localizadas en ella se comunican directamente con las que causan las contracciones musculares. También sabemos que otras regiones del encéfalo se comunican con la corteza motora primaria, controlando así la conducta. Por ejemplo, la región que Broca observó que era necesaria para el habla se comunica con, y controla, la parte de la corteza motora primaria que rige los músculos de los labios, la lengua y la garganta, los cuales usamos para hablar.

Uno de los contribuyentes más brillantes a la ciencia del siglo XIX fue el físico y fisiólogo alemán Hermann von Helmholtz. Hizo una formulación matemática de la ley de la conservación de la energía, inventó el oftalmoscopio (que se utiliza para examinar la retina del ojo), elaboró una importante e influyente teoría de la visión de color y de la ceguera al color, y estudió la audición, la música y muchos procesos fisiológicos.

Fue también el primer científico que intentó medir la velocidad de conducción de los nervios. Los científicos habían creído hasta entonces que esta conducción era idéntica a la conducción que ocurre en los cables, que viaja aproximadamente a la velocidad de la luz. Pero Helmholtz encontró que la conducción neural era mucho más lenta: solo unos 27 m/s. Esta medición probó que la conducción neural era algo más que un simple mensaje eléctrico, como se verá en el Capítulo 2.

ablación experimental Método de investigación por el que se infiere la función de una parte del encéfalo observando qué conductas no puede realizar un animal después de que dicha estructura se haya lesionado.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Naturaleza de la neurociencia de la conducta

Todos los científicos aspiran a explicar los fenómenos naturales. En este contexto, el término *explicación* tiene dos significados básicos: generalización y reducción. Generalización se refiere a clasificar los fenómenos conforme a sus características esenciales, de modo que puedan formularse leyes generales. Por ejemplo, la observación de que la fuerza de la gravedad se relaciona con la masa de dos cuerpos y la distancia entre ellos contribuye a explicar el movimiento de los planetas. Reducción alude a la descripción de los fenómenos en términos de procesos físicos más básicos. Por ejemplo, la gravedad puede explicarse en términos de fuerzas y partículas subatómicas.

Los neurocientíficos de la conducta utilizan tanto la generalización como la reducción para explicar la conducta. En gran parte, las generalizaciones emplean los métodos tradicionales de la psicología. La reducción explica las conductas en términos de sucesos fisiológicos que acontecen en el cuerpo, principalmente en el sistema nervioso. Así pues, la neurociencia de la conducta se basa en la tradición tanto de la psicología experimental como de la fisiología experimental.

Un dualista, René Descartes, propuso un modelo del encéfalo basado en la observación de estatuas activadas hidráulicamente. Su modelo suscitó estudios que produjeron importantes descubrimientos. Los resultados de los experimentos de Galvani llevaron, con el tiempo, a entender la naturaleza del mensaje transmitido por los nervios entre el encéfalo y los órganos sensoriales y los músculos. La doctrina de Johannes Müller de las energías nerviosas específicas preparó el terreno para estudiar las funciones de zonas específicas del encéfalo, aplicando los métodos de abalación experimental y estimulación eléctrica. Hermann Von Helmholtz descubrió que la conducción a través de los nervios era más lenta que la correspondiente a la electricidad, lo que significa que se trata de un fenómeno fisiológico, no puramente eléctrico.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Qué importancia tiene estudiar la historia de la neurociencia de la conducta? ¿Es una pérdida de tiempo?
2. Suponga que hubiéramos estudiado solo las últimas investigaciones sin ocuparnos de las explicaciones que ahora sabemos que son incorrectas. ¿Habríamos empleado nuestro tiempo de un modo más provechoso o podríamos haberlos perdido algo?

Los avances del siglo XX en fisiología experimental incluyen muchos inventos importantes, como sensibles amplificadores para detectar débiles señales eléctricas, técnicas neuroquímicas para analizar cambios químicos en el interior de las células y entre ellas, así como técnicas histológicas para visualizar las células y sus componentes. Dado que estos avances pertenecen a la era moderna, se expondrán detenidamente en capítulos posteriores.

Selección natural y evolución

A la estela de Müller y von Helmholtz, otros biólogos continuaron observando, clasificando y reflexionando sobre lo que veían, y algunos de ellos llegaron a provechosas conclusiones. El más importante de estos científicos fue Charles Darwin (véase la ***Figura 1.11***).

Darwin formuló los principios de *selección natural* y *evolución*, que revolucionaron la biología.

Funcionalismo y herencia de rasgos

La teoría de Darwin enfatizaba que todas las características de un organismo —su estructura, su colorido, su conducta— tienen un significado funcional. Por ejemplo, las fuertes garras y afilados picos que tienen las águilas les permiten a estas aves atrapar y comerse a sus presas. Las orugas que comen hojas verdes son ellas mismas verdes, y su color dificulta a las aves distinguirlas del fondo habitual. Los ratones hembra construyen madrigueras, que mantienen a sus crías calientes y fuera de peligro. Obviamente, la conducta en sí misma no se hereda, ¿cómo podría heredarse? Lo que *se hereda* es un encéfalo, el cual hace que se dé la conducta. Así pues, la teoría de Darwin dio lugar al **funcionalismo,** la idea de

funcionalismo El principio de que el mejor modo de entender un fenómeno biológico (una conducta o una estructura fisiológica) es intentar comprender su utilidad para el organismo.

booksmedicos.org

FIGURA 1.11 Charles Darwin (1809-1882)
La teoría de Darwin sobre la evolución revolucionó la biología e influyó marcadamente en los primeros psicólogos.
(North Wind Picture Archives.)

que las características de los organismos vivos desempeñan funciones útiles. Por lo tanto, para entender la base fisiológica de diversas conductas, primero tenemos que entender para qué sirven estas conductas, de manera que hemos de saber algo sobre la historia natural de las especies que se están estudiando para poder considerar las conductas en su contexto.

Para entender el funcionamiento de una pieza compleja de maquinaria hemos de saber cuáles son sus funciones. Este principio puede aplicarse tanto a un organismo vivo como a un aparato mecánico. Sin embargo, hay una diferencia importante entre máquinas y organismos: las máquinas se deben a inventores que tenían un propósito al inventarlas, mientras que los organismos son el resultado de una larga serie de contingencias. Por tanto, en sentido estricto, no podemos decir que ningún mecanismo fisiológico de los organismos vivos tenga un *propósito*. Pero tiene *funciones*, y estas podemos tratar de determinarlas. Por ejemplo, las extremidades superiores que se representan en la Figura 1.12 se han adaptado a diferentes funciones en diferentes especies de mamíferos (véase la ***Figura 1.12***).

Un buen ejemplo del análisis funcional de un rasgo adaptativo es lo que demostró un experimento que hizo Blest (1957). Ciertas especies de polillas y mariposas tienen en sus alas manchas parecidas a ojos, en particular, a los ojos de depredadores como los búhos (véase la ***Figura 1.13***). Estos insectos normalmente recurren al camuflaje para protegerse: cuando están plegadas, el dorso de sus alas tiene un color similar al de la corteza de un árbol. Pero cuando se aproxima un pájaro, el insecto abre sus alas, mostrando de repente sus manchas como ojos ocultas. El pájaro entonces tiende a alejarse en lugar de comerse al insecto. Blest realizó un experimento para ver si estas manchas de las alas de una polilla o una mariposa afectaban realmente a los pájaros que las veían. Colocó gusanos sobre diferentes fondos y contó cuántos eran devorados por los pájaros. Y, en efecto, cuando se colocaban los gusanos sobre un fondo en el que había manchas como ojos, los pájaros tendían a eludirlos.

Darwin formuló su teoría de la evolución para explicar los medios por los que una especie adquiere sus características adaptativas. La piedra angular de esta teoría es el principio de **selección natural**. Darwin observó

selección natural Proceso por el que los rasgos heredados que proporcionan una ventaja selectiva (aumento de la probabilidad de un animal de sobrevivir y reproducirse) llegan a prevalecer en una población.

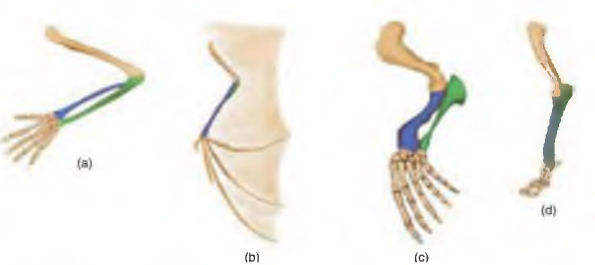


FIGURA 1.12 Extremidades superiores
La figura muestra huesos del (a) ser humano, (b) murciélago, (c) ballena y (d) perro. Mediante el proceso de selección natural estos huesos se han adaptado para cumplir muchas funciones diferentes.

booksmedicos.org

FIGURA 1.13 Mariposa búho
Esta mariposa exhibe sus manchas en forma de ojos cuando se le acerca un pájaro. El pájaro suele huir.

que los miembros de una especie no eran todos idénticos y que algunas de las diferencias que manifestaban eran heredadas por su descendencia. Si las características de un individuo le permiten reproducirse de modo más exitoso, algunos de los descendientes heredarán las características favorables y tendrán ellos mismos más descendientes. Como resultado, las características se harán más prevalentes en dicha especie. Darwin se dio cuenta de que los criadores de animales podían desarrollar estirpes que poseían características particulares cruzando solo a los animales que tuvieran las características deseadas. Si la *selección artificial*, controlada por criadores de animales, podía producir tal diversidad de perros, gatos y reses, quizá la *selección natural* pudiera ser la responsable del desarrollo de las especies. Por supuesto, era el entorno natural y no la mano del criador de animales lo que modelaba el proceso de evolución.

Darwin y sus partidarios científicos no sabían nada acerca de los mecanismos por los que opera el principio de selección natural. De hecho, los principios de genética molecular no se descubrieron hasta mediados del siglo XX. En pocas palabras, he aquí cómo se da el proceso: todos los organismos multicelulares que se reproducen sexualmente constan de un gran número de células, cada una de las cuales contiene cromosomas. Los cromosomas son grandes moléculas complejas que incluyen la fórmula para producir las proteínas que las células necesitan para crecer y desempeñar sus funciones. Sustancialmente, los cromosomas contienen el anteproyecto para la construcción (es decir, el desarrollo embriológico) de un miembro determinado de una especie particular.

Los planes pueden alterarse: de vez en cuando se dan mutaciones. Las **mutaciones** son cambios accidentales en los cromosomas de los espermatozoides o los óvulos que se unen y originan nuevos organismos. Por ejemplo, la radiación cósmica podría penetrar en un cromosoma de una célula de un testículo o un ovario de un animal, produciendo así una mutación que afecta a la descendencia del animal. La mayoría de las mutaciones son perjudiciales: la descendencia no logra sobrevivir o sobrevive con algún tipo de deficiencia. No obstante, un pequeño porcentaje de mutaciones son beneficiosas y confieren una **ventaja selectiva** al organismo que las posee. Esto es, el animal tiene más probabilidades que otros miembros de su especie de vivir lo bastante como para reproducirse y, por lo tanto, transmitir sus cromosomas a su propia descendencia. Muchos tipos diferentes de rasgos pueden conferir una ventaja selectiva: la resistencia a una enfermedad específica, la capacidad de digerir nuevos tipos de alimentos, aguijones más eficaces para defenderse o procurarse presas, e incluso una apariencia más atractiva para los miembros del sexo opuesto (después de todo, uno tiene que reproducirse para transmitir sus cromosomas).

Obviamente, los rasgos que pueden ser alterados por mutaciones son los físicos: los cromosomas producen proteínas, que afectan a la estructura y la bioquímica de las células. Pero los *efectos* de estas alteraciones físicas pueden observarse en la conducta del animal. Por lo tanto, el proceso de selección natural puede actuar indirectamente sobre la conducta. Por ejemplo, si una mutación determinada desemboca en cambios cerebrales que hacen que un animal pequeño deje de moverse y se paralice cuando percibe un estímulo nuevo, es más probable que este animal pase inadvertido cuando un depredador esté cerca. Esta predisposición le da al animal más posibilidades de sobrevivir y tener descendencia, transmitiendo así sus genes a futuras generaciones.

Otras mutaciones no ofrecen una ventaja de manera inmediata, pero, debido a que no plantean a quienes las poseen una desventaja, al menos algunos de los miembros de la especie las heredan. Como resultado de miles de tales mutaciones, los miembros de una especie determinada tienen una diversidad de genes y son todos al menos algo diferentes unos de otros. La diversidad es una clara ventaja para una especie. Diferentes ambientes proporcionan hábitats óptimos para diferentes tipos de organismos. Cuando el ambiente cambia, las especies tienen que adaptarse o corren el riesgo de llegar a extinguirse. Si algunos miembros de la especie poseen una variedad de genes que les proporcionan características que les permiten adaptarse al nuevo ambiente, su descendencia sobrevivirá y la especie continuará.

mutación Cambio en la información genética contenida en los cromosomas del espermatozoide o el óvulo que puede transmitirse a la descendencia de un organismo; aporta variabilidad genética.
ventaja selectiva Característica de un organismo que le permite tener más descendencia que la que tiene su especie por término medio.

booksmedicos.org

Comprender el principio de selección natural tiene cierta influencia en la mentalidad de todo científico que emprende una investigación en neurociencia de la conducta. Algunos investigadores analizan expresamente los mecanismos genéticos de diversas conductas y los procesos fisiológicos en los que se basan dichas conductas. Otros se interesan por los aspectos comparativos de la conducta y su base fisiológica; comparan los sistemas nerviosos de los animales de diversas especies para plantear hipótesis sobre la evolución de la estructura cerebral y las capacidades comportamentales que corresponden a ese desarrollo evolutivo. Pero, aun cuando muchos investigadores no estén directamente implicados en el problema de la evolución, el principio de selección natural guía el pensamiento de los neurocientíficos de la conducta. Nos preguntamos cuál podría ser la ventaja selectiva de un rasgo determinado. Pensamos sobre cómo la naturaleza podría haber utilizado un mecanismo fisiológico que ya existía para desempeñar funciones más complejas en organismos más complejos. Cuando consideramos una hipótesis, nos preguntamos si una determinada explicación tiene sentido desde una perspectiva evolutiva.

Evolución de la especie humana

Evolucionar significa adelantar gradualmente (del latín *evolvere:* «desarrollar»). El proceso de **evolución** es un cambio gradual en la estructura y fisiología de las especies de plantas y animales como resultado de la selección natural. Nuevas especies evolucionan cuando los organismos desarrollan nuevas características con las que pueden sacar provecho de oportunidades del entorno no utilizadas.

Los primeros vertebrados que emergieron del mar (hace unos 360 millones de años) fueron los anfibios. De hecho, los anfibios (p. ej., las ranas y los sapos) no han abandonado del todo el mar: siguen poniendo sus huevos en el agua y las larvas que salen de ellos tienen branquias; más tarde se transforman en adultos con pulmones que respiran aire. Setenta millones de años después aparecieron los primeros reptiles. Estos tenían una ventaja considerable sobre los anfibios: sus huevos, cubiertos por una cáscara lo bastante porosa para permitir que el embrión en desarrollo respirara, podían depositarse en la tierra. Así, los reptiles pudieron habitar en regiones alejadas de superficies de agua y enterrar sus huevos donde los depredadores tuvieran menos posibilidad de encontrarlos. Los reptiles pronto se dividieron en tres ramas: los *anápsidos,* antecesores de las tortugas actuales; los *diápsidos,* antecesores de los dinosaurios, aves, lagartos, cocodrilos y serpientes, y los *sinápsidos,* antecesores de los mamíferos actuales. Un grupo de sinápsidos, los *terápsidos,* llegaron a ser los animales terrestres dominantes durante el periodo Pérmico. Luego, hace unos 248 millones de años, una extinción en masa marcó el final del Pérmico. Las cenizas originadas por una serie catastrófica de erupciones volcánicas en la Siberia de nuestros días oscurecieron el firmamento, enfriaron la tierra y exterminaron aproximadamente al 95 % de todas las especies animales. Entre los supervivientes se encontraba un pequeño terápsido, llamado *cinodonte,* antecesor directo del mamífero, que apareció por primera vez hace unos 220 millones de años (véase la ***Figura 1.14***).

Los primeros mamíferos eran pequeños depredadores nocturnos que se alimentaban de insectos. Durante muchos millones de años, los mamíferos (y los otros animales de sangre caliente, las aves) fueron solo un logro relativo. Los dinosaurios dominaban y los mamíferos tuvieron que seguir siendo pequeños, pasar desapercibidos y no llamar la atención para eludir a la gran cantidad de ágiles y voraces depredadores. Luego, hace unos 65 millones de años, ocurrió otra extinción en masa. Un enorme meteorito cayó en la península del Yucatán del México actual y provocó una nube de cenizas que destruyó muchas especies, entre ellas los dinosaurios. Los mamíferos, pequeños y nocturnos, sobrevivieron al frío y la oscuridad porque estaban dotados de una piel aislante y de un mecanismo para mantener su temperatura corporal. El vacío que dejó la extinción de tantos grandes herbívoros y carnívoros brindó a los mamíferos la oportunidad de expandirse en nuevos nichos ecológicos, y lo hicieron.

El clima de principios del periodo Cenozoico, que siguió a la extinción masiva de finales del periodo Cretácico, era mucho más caluroso que el de nuestros días. Las selvas tropicales cubrían gran parte de las áreas terrestres y en estas selvas evolucionaron nuestros antecesores más directos, los primates. Los primeros primates, al igual que los primeros mamíferos, eran pequeños y se alimentaban de insectos y pequeños vertebrados de sangre fría, como lagartos y ranas. Tenían manos prensiles que les permitían trepar a las pequeñas ramas de la selva. Con el tiempo se desarrollaron especies más grandes, con ojos más grandes mirando al frente (y cerebros para analizar lo que veían los ojos), lo cual facilitó la locomoción arbórea y la captura de presas.

Las plantas evolucionaron al igual que los animales. La dispersión de las semillas es un problema que conlleva la vida en el bosque: si las semillas de un árbol caen en su base les dará la sombra del que las produjo y no germinarán. Así, la selección natural favoreció a los árboles que recubrían sus semillas de frutos dulces, nutritivos, que se comerían los animales y serían depositadas

evolución Cambio gradual en la estructura y fisiología de las especies de plantas y animales —que generalmente produce organismos más complejos— como resultado de la selección natural.

booksmedicos.org

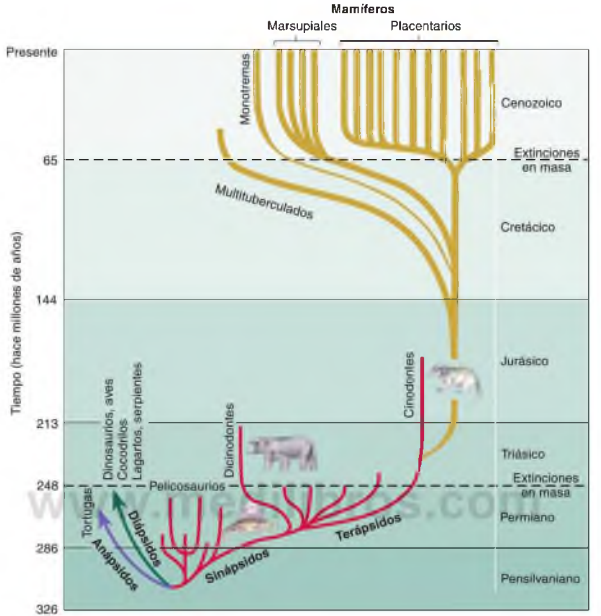


FIGURA 1.14 Evolución de los vertebrados

(Adaptado de Carroll, R. *Vertebrate Paleontology and Evolution*. New York: W. H. Freeman, 1988.)

en tierra a cierta distancia, sin digerir, en sus heces. (Las heces servían hasta para fertilizar las plantas que estaban creciendo.) La evolución de árboles que daban frutos ofreció una oportunidad a los primates que comían fruta. De hecho, la ventaja inicial de la visión en color fue probablemente que proporcionó la capacidad de distinguir la fruta madura de las hojas verdes y comerla antes de que se estropeara —o de que otros animales la cogieran primero—. Y puesto que la fruta es un tipo de alimento tan nutritivo, su disponibilidad dio una oportunidad que pudieron aprovechar los primates de mayor tamaño, capaces de desplazarse más lejos en busca de comida.

Los primeros *homínidos* (simios similares a los seres humanos) aparecieron en África. No en tupidas selvas tropicales, sino en zonas boscosas más secas y en la sabana —extensas áreas de pastos salpicadas de grupos de árboles y pobladas por grandes animales herbívoros y los carnívoros que los apresaban—. Nuestros antecesores consumidores de fruta continuaron comiéndola, por supuesto, pero desarrollaron características que también les permitieron recolectar raíces y tubérculos, acosar y cazar, y defenderse de otros depredadores. Construyeron herramientas que pudieron utilizar para cazar, confeccionar vestimentas y construir moradas; descubrieron los muchos usos del fuego; domesticaron perros, lo que aumentó mucho su capacidad de cazar y les ayudó advirtiéndoles de los ataques de los depredadores, y desarrollaron la capacidad de comunicarse simbólicamente, mediante palabras habladas.

La Figura 1.15 muestra el árbol genealógico de los primates. Nuestros parientes vivos más cercanos, los únicos homínidos que han sobrevivido aparte de nosotros, son los chimpancés, gorilas y orangutanes. Los análisis de ADN muestran que, genéticamente, apenas hay diferencias entre estas cuatro especies (véase la ***Figura 1.15***). Por ejemplo, humanos y chimpancés comparten casi el 99 % de su ADN (véase la ***Figura 1.16***).

booksmedicos.org

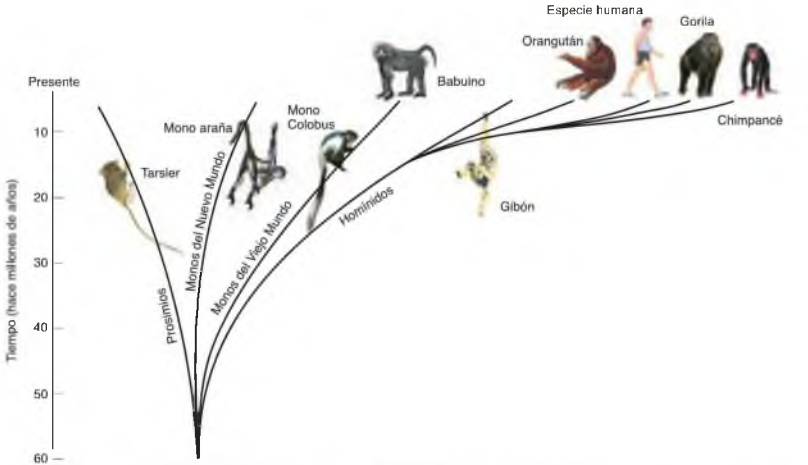


FIGURA 1.15 Evolución de los primates

(Modificado de Lewin, R. *Human Evolution: An illustrated Introduction*, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. Reproducido con autorización de Blackwell Science Ltd.)

El primer homínido que marchó de África lo hizo hace unos 1,7 millones de años. Esta especie, *Homo erectus* (ser humano erguido), se extendió por Europa y Asia. Parece ser que *Homo neanderthalis*, que habitó en Europa occidental hace unos 120.000 a 30.000 años, procede de una rama de *Homo erectus*. Los neandertales se parecían a los modernos humanos. Construyeron herramientas de piedra y madera, y averiguaron cómo usar el fuego. Nuestra propia especie, *Homo sapiens*, evolucionó en África oriental hace unos 100.000 años. Emigró a otras partes de África, y desde África a Asia, Polinesia, Australia, Europa y las Américas. Sus miembros se encontraron con los neandertales en Europa hace unos 40.000 años y coexistieron con ellos durante aproximadamente 10.000 años. Finalmente, los neandertales se extinguieron, quizá al cruzarse con *Homo sapiens* o al competir por los recursos. Los científicos no han encontrado pruebas de conflicto bélico entre las dos especies (véase la ***Figura 1.17***).

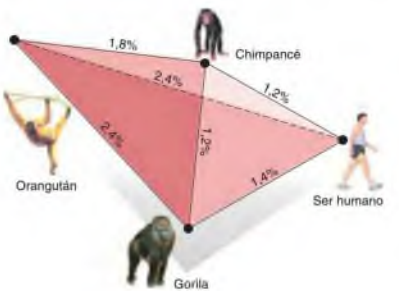


FIGURA 1.16 ADN entre las especies de hominoides

La pirámide ilustra las diferencias de porcentaje de ADN entre las cuatro especies principales de homínidos.

(Modificado de Lewin, R. *Human Evolution: An illustrated Introduction*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. Reproducido con autorización de Blackwell Science Ltd.)

Evolución de los grandes encéfalos

Los seres humanos tenían ciertas características que les permitieron competir con otras especies. Sus hábiles manos les capacitaron para hacer y utilizar herramientas. Su excelente visión en color les ayudó a distinguir la fruta madura, las presas de caza y los peligrosos depredadores. Su dominio del fuego hizo posible que pudieran cocinar los alimentos, procurarse calor y ahuyentar a los depredadores nocturnos. Su

booksmedicos.org

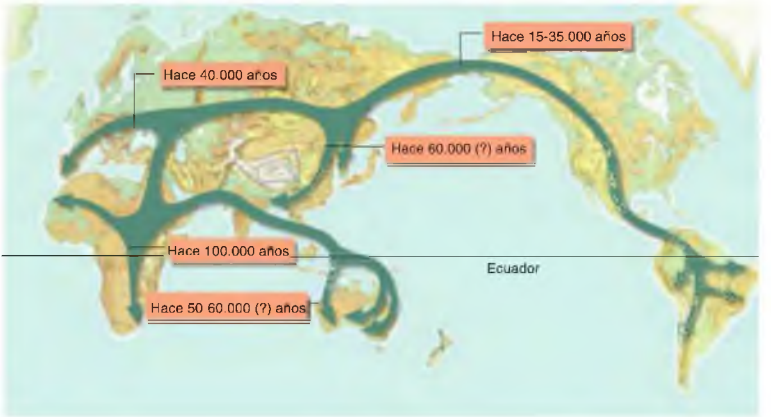


FIGURA 1.17 **Rutas de migración del *Homo sapiens***

La figura muestra las rutas de migración propuestas de *Homo sapiens* tras la evolución de la especie en África oriental.
(Modificado con autorización de Cavalli-Sforza, L. L. Genes, peoples and languages. *Scientific American*, Nov. 1991, p. 75.)

postura erguida y el ser bípedos les permitió recorrer eficazmente largas distancias, con los ojos lo suficientemente lejos del suelo para ver a gran distancia en la llanura. La postura bípeda les facilitó también llevar con ellos instrumentos y alimentos, lo que significaba que podían llevar de vuelta a su tribu frutas, raíces y trozos de carne. Sus capacidades lingüísticas les posibilitaron recopilar el saber colectivo de todos los miembros de la tribu para hacer planes, transmitir información a las generaciones siguientes y establecer culturas complejas que consolidaron su jerarquía como especie dominante. Todas estas características requerían un encéfalo más grande.

Un encéfalo grande requiere un gran cráneo, y una postura erguida limita el tamaño de la vía del parto en la mujer. La cabeza de un recién nacido es casi tan grande como puede serlo. Así pues, el nacimiento de un bebé es mucho más arduo que el de mamíferos con cabezas proporcionalmente más pequeñas, incluyendo las de nuestros parientes primates más cercanos. Ya que el encéfalo de un bebé no es lo suficientemente grande ni complejo para llevar a cabo las capacidades físicas e intelectuales de un adulto, tiene que seguir creciendo después del nacimiento. De hecho, todos los mamíferos (y todas las aves) necesitan cuidado parental durante un periodo de tiempo mientras el sistema nervioso se desarrolla. El hecho de que los mamíferos jóvenes (en particular, los seres humanos jóvenes) tengan garantizado estar en contacto con adultos que les cuiden significa que puede haber un periodo de adiestramiento. En consecuencia, el proceso evolutivo no tuvo que producir un encéfalo con circuitos especializados que desempeñaran tareas especializadas. En vez de ello, solo tuvo que producir un cerebro más grande con numerosos circuitos neurales que pudieran ser modificados por la experiencia. Los adultos alimentarían y protegerían a su prole y le proveerían de las habilidades que necesitaría cuando llegara a la vida adulta. Por supuesto, se necesitaban ciertos circuitos especializados (p. ej., los implicados en analizar los sonidos complejos que usamos para hablar), pero, en líneas generales, el encéfalo es un ordenador programable, con amplias utilidades.

¿Cómo se puede comparar el encéfalo humano con los encéfalos de otros animales? En tamaño absoluto, nuestro encéfalo es minúsculo en comparación con el de los elefantes o el de la ballena. Sin embargo, cabría esperar que estos animales tan grandes tuvieran grandes encéfalos que correspondieran a sus grandes cuerpos. En realidad, el encéfalo humano constituye el 2,3 % de nuestro peso corporal total, mientras que el encéfalo del elefante solo el 0,2 % del peso corporal total del animal, lo que hace que nuestros encéfalos parezcan, en comparación, muy grandes. No obstante, la musaraña, que pesa solo 7,5 g, tiene un encéfalo que pesa 0,25 g, o el

booksmedicos.org

3,3 % de su peso corporal total. Sin lugar a dudas, el encéfalo de la musaraña es mucho menos complejo que el del ser humano, de modo que algo falla en esta comparación.

La razón es que, aunque cuerpos más grandes requieren encéfalos más grandes, el tamaño del encéfalo no tiene por qué ser proporcional al del cuerpo. Por ejemplo, los músculos más grandes no necesitan más células nerviosas para controlarlos. Lo que cuenta, en lo que a la capacidad intelectual se refiere, es tener un encéfalo con muchas células nerviosas que no estén encargadas de mover músculos o analizar información sensorial, células nerviosas que estén disponibles para aprender, recordar, razonar y elaborar planes. En la Figura 1.18 se muestra un gráfico del tamaño cerebral y el peso corporal de varias especies de homínidos, incluyendo a los antecesores de nuestra propia especie. Adviértase que el tamaño cerebral de los homínidos no humanos aumenta muy poco con la talla: un gorila pesa casi tres veces lo que un chimpancé, pero sus encéfalos pesan aproximadamente lo mismo. Por contraposición, aunque el peso corporal de los seres humanos de la era moderna es solo un 29 % superior al de *Australopithecus africanus*, nuestro encéfalo es un 242 % más grande. Es evidente que algunas mutaciones importantes de los genes que controlan el desarrollo del encéfalo ocurrieron en un momento temprano de la evolución de la línea de los primates (véase la ***Figura 1.18***).

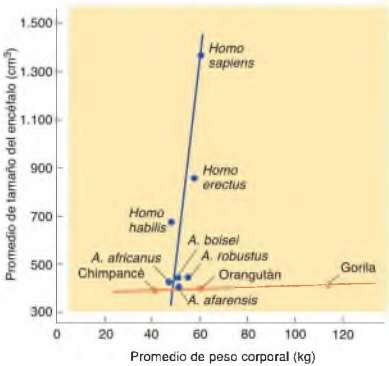


FIGURA 1.18 Tamaño del encéfalo en los homínidos
El gráfico representa el promedio del tamaño del encéfalo en función del peso corporal en varias especies de homínidos.
(Modificado de Lewin, R. *Human Evolution: An Illustrated Introduction*, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. Reproducido con autorización de Blackwell Science Ltd.)

Además de variar de tamaño, el encéfalo varía también en la cantidad de neuronas en cada gramo de tejido. Herculano-Houzel y cols. (2007) compararon el peso de encéfalos de varias especies de roedores y de primates con la cantidad de neuronas que contenía cada uno. Encontraron que el encéfalo de los primates —especialmente el de los de gran tamaño— contiene muchas más neuronas por gramo que el de los roedores. Por ejemplo, el encéfalo de un mono capuchino pesa 52 g y contiene 3.700 millones de neuronas, mientras que el cerebro de un carpincho o capibara (un roedor suramericano muy grande) pesa 76 g, pero contiene tan solo 1.600 millones de neuronas. El encéfalo de un mono capuchino (y el de un ser humano, en realidad) contiene 70.700 millones de neuronas por gramo, mientras que el de un carpincho contiene tan solo 21.000 millones de neuronas por gramo.

¿Qué tipo de cambios genéticos causaron la evolución del encéfalo humano? Esta cuestión se abordará con más detalle en el Capítulo 3, pero los datos sugieren que el motivo más importante fue una mayor lentitud del proceso de maduración, lo que concede más tiempo para el desarrollo. Como veremos, el periodo prenatal de división celular se prolonga en los seres humanos, lo que da como resultado un cerebro con un peso medio de 350 g y que contiene, aproximadamente, 100.000 millones de neuronas. Después del nacimiento, el cerebro continúa creciendo. La producción de nuevas neuronas cesa prácticamente, pero aquellas que ya existen crecen y establecen conexiones entre ellas; y otras células del cerebro, las cuales protegen y dan soporte a las neuronas, comienzan a proliferar. Al final de la adolescencia, el cerebro humano alcanza su tamaño de adulto, aproximadamente 1.400 g —unas cuatro veces el peso del cerebro de un recién nacido—. Esta prolongación del proceso de maduración se conoce como **neotenia** (que viene a significar «juventud prolongada»). La cabeza y el cerebro humanos maduros retienen ciertas características infantiles, entre las que se incluye su tamaño desproporcionado en relación con el resto del cuerpo. La Figura 1.19 muestra cráneos de fetos y adultos de chimpancés y de seres humanos. Como se puede ver, los cráneos de los fetos son mucho más parecidos que los de los adultos. La cuadrícula indica el patrón de crecimiento, que muestra un grado de cambio mucho menor en el cráneo humano desde el nacimiento hasta la vida adulta (véase la ***Figura 1.19***).

neotenia Dilación del proceso madurativo, por lo que se prolonga el tiempo de crecimiento; un factor importante en el desarrollo de los cerebros evolucionados.

booksmedicos.org

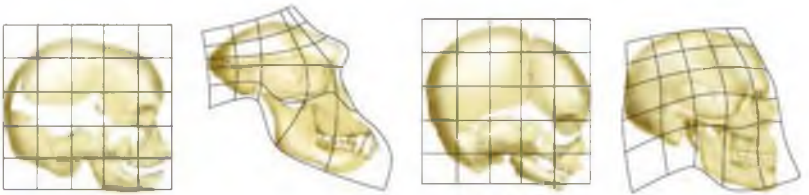


FIGURA 1.19 Neotenia en la evolución del cráneo humano

Los cráneos de los fetos de seres humanos y de los fetos de chimpancés se parecen entre sí mucho más que los de los adultos. La cuadrícula muestra el patrón de crecimiento, que indica un grado de cambio mucho menor en el cráneo humano desde el nacimiento hasta la vida adulta.

(Modificado de Lewin, R. *Human Evolution: An Illustrated Introduction*, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. Reproducido con autorización de Blackwell Science Ltd.)

RESUMEN INTERMEDIO

Selección natural y evolución

La teoría de Darwin sobre la evolución, basada en el concepto de selección natural, supuso una importante contribución a la neurociencia de la conducta moderna. La teoría sostiene que hemos de entender la función que desempeña un órgano, una parte del cuerpo o la conducta. Mediante mutaciones aleatorias, los cambios en la carga genética de un individuo hacen que se produzcan diferentes proteínas, lo que desemboca en modificaciones de ciertas características físicas. Si los cambios confieren una ventaja selectiva al individuo, los nuevos genes se transmitirán cada vez a más miembros de la especie. Incluso las conductas pueden evolucionar mediante la ventaja selectiva de alteraciones en la estructura del sistema nervioso.

Los anfibios emergieron del mar hace 360 millones de años. Una rama, los terápsidos, se convirtió en el animal terrestre dominante hasta que una serie catastrófica de erupciones volcánicas acabó con la mayoría de las especies animales. Un pequeño terápsido, el cinodonte, sobrevivió al desastre y llegó a ser el antecesor de los mamíferos. Los primeros mamíferos eran insectívoros pequeños, nocturnos, que vivían en los árboles. Siguieron siendo pequeños y sin hacerse notar hasta la extinción de los dinosaurios, que ocurrió alrededor de 65 millones de años atrás. Los mamíferos ocuparon rápidamente los nichos ecológicos vacantes. Los primates también comenzaron siendo insectívoros pequeños, nocturnos, que vivían en los árboles. Finalmente evolucionaron a primates más grandes que comían fruta, con ojos que miraban al frente y encéfalos mayores.

Los primeros homínidos aparecieron en África hace unos 25 millones de años, dando lugar finalmente a cuatro especies principales: los orangutanes, los gorilas, los chimpancés y los seres humanos. Nuestros antecesores adquirieron la postura bípeda hace unos 3,7 millones de años y descubrieron la fabricación de utensilios hace unos 2,5 millones de años. Los primeros homínidos que partieron de África, de la especie *Homo erectus*, lo hicieron hace unos 1,7 millones de años y se dispersaron por Europa y Asia. *Homo neanderthalis* evolucionó en Europa occidental, siendo finalmente reemplazado por *Homo sapiens*, que evolucionó en África hace unos 100 000 años y se extendió por todo el mundo. Hace unos 30 000 años, *Homo sapiens* reemplazó a *Homo neanderthalis*.

La evolución de grandes encéfalos hizo posible que se desarrollara la fabricación de herramientas, el dominio del fuego y el lenguaje, el cual permitió, a su vez, el desarrollo de estructuras sociales complejas. Los grandes encéfalos también proveyeron una mayor

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

capacidad de memoria y la capacidad de reconocer tipos de acontecimientos pasados y de planificar el futuro. Puesto que una postura erguida limita el tamaño de la vía del parto de una mujer y, por lo tanto, el tamaño de la cabeza que puede pasar a su través, gran parte del crecimiento del encéfalo ha de darse después del nacimiento, lo que significa que los niños requieren un prolongado periodo de cuidado parental. Este periodo de adiestramiento hizo posible que el encéfalo humano fuera modificado por la experiencia.

Aunque el ADN humano difiere del de los chimpancés solo un 1,2 %, nuestro encéfalo es más de triple de grande, lo que significa que una pequeña cantidad de genes es responsable del aumento de su tamaño. Como se verá en el Capítulo 3, estos genes parecen retardar los eventos que detienen el desarrollo del encéfalo, dando como resultado un fenómeno conocido como neotenia.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Qué funciones útiles proporciona el hecho de que el ser humano pueda ser consciente de sí mismo? ¿Cómo se seleccionó este rasgo a lo largo de la evolución de nuestra especie?
2. ¿Le sorprende que la diferencia de ADN entre seres humanos y chimpancés sea solo de un 1,2 %? ¿Qué le hace sentir esto?
3. Si nuestra especie continúa evolucionando (y la mayoría de los genéticos cree que así es), ¿qué tipo de cambios piensa que podrían tener lugar?

Aspectos éticos en la investigación con animales

La mayor parte de las investigaciones descritas en este libro implican experimentos con animales vivos. Siempre que utilicemos otra especie animal para nuestros propios fines, deberíamos estar seguros de que lo que estamos haciendo es humanitario y merece la pena. Creemos que puede afirmarse que la investigación sobre la fisiología de la conducta cumple ambos requisitos. El que un tratamiento sea humanitario es una cuestión de procedimiento. Sabemos cómo mantener a los animales de laboratorio con buena salud, en condiciones confortables, sanitarias. Sabemos cómo administrar anestésicos y analgésicos de modo que los animales no sufran durante o después de la cirugía, y sabemos cómo prevenir infecciones con procedimientos quirúrgicos apropiados y el uso de antibióticos. La mayoría de las sociedades industrializadas tienen una reglamentación muy estricta sobre el cuidado de los animales y requieren que los procedimientos experimentales que se utilizan con ellos estén aprobados. No hay excusa para maltratar a los animales de los que nos ocupamos. De hecho, a la inmensa mayoría de los animales de laboratorio *se les trata* humanitariamente.

Puede resultar difícil decir si un experimento *merece o no la pena*. Utilizamos animales con fines diversos. Comemos su carne y sus huevos y bebemos su leche, convertimos sus pieles en prendas de abrigo, extraemos insulina y otras hormonas de sus órganos para tratar las enfermedades de las personas, los entrenamos para hacer trabajos útiles en el campo o para que nos entretengan. Incluso tener una mascota es una forma de explotación: somos nosotros —no ellos— quienes decidimos que vivan en nuestra casa. El hecho es que hemos estado utilizando a otros animales a lo largo de la historia de nuestra especie.

Tener animales de compañía causa mucho más sufrimiento a los animales que la investigación científica. Como señala Miller (1983), quienes tienen mascotas no necesitan el permiso de un comité de expertos que incluya un veterinario para tener en su casa a las mascotas, ni están sujetos a inspecciones periódicas para asegurar que su hogar está limpio y cumple las condiciones sanitarias, que sus mascotas tienen el suficiente espacio para hacer un ejercicio adecuado o que la dieta de sus mascotas es la apropiada. Los investigadores científicos sí tienen que hacerlo. Miller apunta también que cada año son sacrificados por las sociedades humanitarias, cuando sus antiguos dueños los abandonan, 50 veces más perros y gatos que los que se han utilizado en la investigación científica.

Si una persona cree que no es correcto usar a otro animal de ninguna manera, independientemente de los beneficios para los seres humanos, no hay nada que pueda decirse para convencer a dicha persona del valor de la investigación científica con animales. Para ella, la cuestión está zanjada desde el principio. Los principios morales absolutistas no pueden establecerse de una manera lógica: al igual que las creencias religiosas, pueden aceptarse o rechazarse, pero no pueden aprobarse o desaprobarse. Mis argumentos a favor de la investigación científica con animales se basan en la evaluación de los beneficios que tiene la investigación para la humanidad. (Deberíamos recordar también que la investigación con animales a menudo ayuda a *otros* animales: procedimientos utilizados por los veterinarios, así como los usados por los médicos, proceden de tales investigaciones.)

booksmedicos.org

Antes de describir las ventajas de investigar con animales, quisiera señalar que el uso de animales en la investigación y la enseñanza es uno de los principales objetivos de crítica de los defensores de los derechos de los animales. Nicholl y Rusell (1990) examinaron 21 libros escritos por este tipo de activistas y contaron la cantidad de páginas dedicadas a criticar diferentes usos de los animales. Luego compararon la preocupación relativa que demostraban los autores por estos fines con el número de animales que en realidad se utilizaban para cada uno de ellos. Los resultados indican que los autores mostraban relativamente poca preocupación por los animales utilizados para comer, cazar o hacer artículos de piel, o por los sacrificados en perreras, pero aunque solo el 0,3 % de los animales se utiliza para investigación o enseñanza, el 63,3 % de las páginas estaba dedicado a este uso. En términos de páginas por millón de animales utilizados, los autores dedicaron un 0,08 a la alimentación, un 0,23 a la caza, un 1,27 a la peletería, un 1,44 a los animales sacrificados en perreras y un 53,2 a fines de investigación y educación. Los autores mostraron 665 veces más preocupación por los destinados a la investigación y la enseñanza que por los dedicados a fines de alimentación, y 231 veces más que por los sacrificados en la caza. Incluso se dedicó 41,9 veces menos atención por animal al uso de animales en la industria peletera (que consume el equivalente a las dos terceras partes de los animales utilizados para investigación y educación).

Resulta sorprendente la desmedida preocupación que muestran los defensores de los derechos de los animales por el uso de animales para fines de investigación y educativos, en particular porque es el único uso *indispensable* de los animales. *Podemos* sobrevivir sin comernos a los animales, *podemos* vivir sin cazar, *podemos* pasar sin pieles, pero, sin utilizar animales para investigar y preparar a los futuros investigadores, *no podemos* progresar en el conocimiento y tratamiento de enfermedades. Dentro de no muchos años nuestros científicos probablemente hayan desarrollado una vacuna que prevenga la propagación de enfermedades como la malaria o el sida. Algunos defensores de los derechos de los animales opinan que impedir la muerte de animales de laboratorio utilizados para conseguir una vacuna semejante es un objetivo más digno de consideración que impedir la muerte de millones de seres humanos, lo que ocurrirá como resultado de la enfermedad si no se desarrolla una vacuna. Incluso enfermedades que ya se han controlado podrían cobrarse nuevas víctimas si las compañías farmacéuticas ya no pudieran utilizar animales. Privadas del uso de animales, estas compañías no podrían seguir extrayendo hormonas que se utilizan para tratar enfermedades humanas ni preparar muchas de las vacunas que se usan actualmente para prevenirlas.

Nuestra especie está amenazada por problemas médicos, mentales y comportamentales, muchos de los cuales solo pueden resolverse mediante la investigación biológica. Pensemos en algunos de los principales trastornos neurológicos. Los accidentes cerebrovasculares, causados por hemorragias o por la oclusión de un vaso sanguíneo cerebral, a menudo dejan a las personas parcialmente paralizadas, incapaces de leer, escribir o de comunicarse verbalmente con los amigos o la familia. La investigación básica sobre los medios a través de los que se comunican las células nerviosas entre sí ha llevado a importantes descubrimientos referentes a las causas de la muerte de las células cerebrales. Este tipo de investigación no se dirigía a un fin práctico específico; de hecho, sus posibles beneficios sorprendieron a los investigadores.

Los experimentos basados en estos resultados han demostrado que si un vaso sanguíneo que irriga el encéfalo se obstruye durante unos pocos minutos, la parte de él irrigada por ese vaso muere. Sin embargo, el daño cerebral puede prevenirse si se administra pronto un fármaco que interfiere en un determinado tipo de comunicación neural. Esta clase de investigación es importante, ya que puede llevar a tratamientos médicos que ayuden a reducir el daño cerebral causado por los accidentes cerebrovasculares. Pero implica operar a un animal de laboratorio (p. ej., una rata) y ocluir un vaso sanguíneo (a los animales, por supuesto, se les anestesia). Algunos de los animales padecerán lesión cerebral y todos serán sacrificados para poder examinar su cerebro. Sin embargo, probablemente estén de acuerdo en que este tipo de experimentos son tan legítimos como el uso de animales para alimentarse.

Como veremos más adelante en este libro, la investigación con animales de laboratorio ha generado importantes descubrimientos sobre las posibles causas o los posibles tratamientos de trastornos neurológicos y mentales, entre ellos la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, los trastornos maníaco-depresivos, los trastornos por ansiedad, los trastornos obsesivo-compulsivos, la anorexia nerviosa, la obesidad y la drogadicción. Aunque se han hecho muchos progresos, estos problemas siguen existiendo y causan mucho sufrimiento humano. A menos que continuemos nuestra investigación con animales de laboratorio, no se resolverán. Algunos han sugerido que podríamos utilizar cultivos de tejido u ordenadores para nuestra investigación en lugar de animales de laboratorio. Por desgracia, ni los cultivos de tejido ni los ordenadores pueden sustituir a los organismos vivos. No podemos estudiar problemas comportamentales, como las adicciones, en cultivos de tejido, ni podemos programar un ordenador para que simule el funcionamiento del sistema nervioso de un animal (si pudiéramos hacerlo, significaría que ya tenemos todas las respuestas).

booksmedicos.org

El modo más fácil de justificar la investigación con animales es señalar los beneficios reales y potenciales para la salud humana, tal como acabamos de hacer. No obstante, también podemos justificarla con un argumento menos práctico, pero quizá igualmente importante. Algo que caracteriza a nuestra especie es intentar comprender el mundo. Por ejemplo, los astrónomos estudian el universo e intentan descubrir sus misterios. Incluso en el caso de que sus descubrimientos no lleven nunca a beneficios prácticos, como mejores fármacos o métodos de transporte más rápidos, el hecho de que enriquezcan nuestro conocimiento sobre los comienzos y el destino de nuestro universo justifica sus esfuerzos. La búsqueda del conocimiento es, en sí misma, una labor valiosa. Seguramente, el intento de comprender el universo que hay en nuestro interior (nuestro sistema nervioso, que es responsable de todo lo que somos o podemos ser) es también algo valioso.

Orientaciones profesionales en neurociencia

¿Qué es la neurociencia de la conducta y qué hacen los neurocientíficos de la conducta? Cuando haya terminado de leer este libro habrá obtenido la respuesta más cabal que puedo darle a estas preguntas, pero quizá nos sea útil describir este campo (y las salidas profesionales existentes para quienes se especializan en él) antes de empezar a estudiarlo en profundidad.

Los **neurocientíficos de la conducta** estudian todos los fenómenos comportamentales que pueden observarse en los animales no humanos. Algunos, además, estudian a los seres humanos, utilizando métodos de investigación fisiológicos no lesivos. Intentan comprender la fisiología de la conducta: el papel del sistema nervioso, en interacción con el resto del cuerpo (especialmente con el sistema endocrino, que segrega hormonas), en el control de la conducta. Estudian temas tales como los procesos sensoriales, el sueño, la conducta emocional, la conducta de ingesta, la conducta agresiva, la conducta sexual, la conducta parental, y el aprendizaje y la memoria. También estudian modelos animales de los trastornos que aquejan a los seres humanos, como la ansiedad, la depresión, las obsesiones y compulsiones, las fobias, las enfermedades psicosomáticas y la esquizofrenia.

Aunque el primer nombre de la disciplina descrita en este libro fue *psicología fisiológica*, actualmente se emplean otros términos, como *psicología biológica, biopsicología, psicobiología* y, el más frecuente, *neurociencia de la conducta*. La mayoría de los neurocientíficos de la conducta profesionales han alcanzado el grado de doctor en psicología o tras un programa interdisciplinar. (En mi universidad hay un doctorado en neurociencia y conducta. Este programa incluye a miembros de los departamentos de Psicología, Biología, Bioquímica e Informática.)

La neurociencia de la conducta pertenece a una disciplina más amplia denominada simplemente *neurociencia*. Los neurocientíficos se interesan por todos los aspectos del sistema nervioso: su anatomía, química, fisiología, desarrollo y funcionamiento. La investigación de los neurocientíficos abarca desde estudios de genética molecular hasta el estudio de la conducta social. El campo ha crecido enormemente en los últimos años: en la actualidad, los miembros de la Society for Neuroscience superan los 40.000.

La mayoría de los neurocientíficos de la conducta profesionales trabajan en universidades, donde se dedican a la docencia y la investigación. Otros trabajan en instituciones dedicadas a la investigación (p. ej., en laboratorios pertenecientes al gobierno y dirigidos por este, o a organizaciones filantrópicas privadas). Unos cuantos trabajan en la industria, por lo general en compañías farmacéuticas interesadas en evaluar los efectos de las drogas en la conducta. Para llegar a ser profesor o investigador independiente hay que tener estudios de posgrado (lo más frecuente, un doctorado, aunque algunos se interesan por la investigación después de cursar una licenciatura en Medicina). Hoy en día, la mayoría de los neurocientíficos de la conducta pasan 2 o más años con un contrato posdoctoral temporal, trabajando en el laboratorio de científicos experimentados para obtener más experiencia en la investigación. Durante este periodo redactan artículos en los que describen los resultados de sus trabajos y los envían a revistas científicas para su publicación. Estas publicaciones constituyen un factor importante para que puedan obtener un contrato permanente.

Hay otros dos campos que a menudo se solapan con el de la neurociencia de la conducta: el de la *neurología* y el de la *neuropsicología experimental* (que suelen denominarse *neurociencia cognitiva*). Los neurólogos son médicos implicados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso. La mayoría de los neurólogos se dedican exclusivamente a la práctica de la medicina, pero unos cuantos emprenden una investigación destinada al progreso de nuestro conocimiento de la fisiología de la conducta. Estudian la conducta de personas cuyo cerebro ha sido dañado por causas naturales, utilizando sofisticados instrumentos de exploración cerebral para examinar la actividad de diversas regiones del encéfalo cuando el sujeto realiza diversos tipos de

neurocientífico de la conducta Científico que estudia la fisiología de la conducta, principalmente realizando experimentos fisiológicos y comportamentales con animales de laboratorio.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Aspectos éticos en la investigacióncon animales y orientaciones profesionales en neurociencia

La investigación en fisiología de la conducta implica necesariamente utilizar animales de laboratorio. Incumbe a todos los científicos que se sirven de estos animales asegurarse de que estén alojados confortablemente y se les trate de modo humanitario, y para cerciorarse de ello se han promulgado leyes. Este tipo de investigación ya ha dado muchos beneficios a la humanidad y promete continuar haciéndolo.

La neurociencia de la conducta (también llamada psicología biológica, psicobiología y neurociencia comportamental) es un campo dedicado al conocimiento de la fisiología de la conducta. Los neurocientíficos de la conducta colaboran con otros científicos en el campo más amplio de la neurociencia. Para seguir una carrera en neurociencia de la conducta (o en el campo vinculado de la neurociencia cognitiva) ha de obtenerse un doctorado y (por lo general) realizar un periodo posdoctoral de formación científica durante 2 o más años, trabajando en el laboratorio de un científico consolidado.

■ CUESTIÓN PARA REFLEXIONAR

¿Por qué cree usted que algunas personas están aparentemente más preocupadas por la utilización de animales en la investigación y enseñanza que en su uso con otros propósitos?

tareas. Esta investigación también la desempeñan neuropsicólogos experimentales (o neurocientíficos cognitivos), científicos con un doctorado (por lo general, en psicología) y formación especializada en los principios y procedimientos de la neurología.

No todos los que se dedican a la investigación neurocientífica tienen un título de doctorado. Muchos técnicos de investigación realizan un trabajo esencial —e intelectualmente satisfactorio— para los científicos con quienes trabajan. Algunos de estos técnicos adquieren la suficiente experiencia y preparación en sus trabajos para poder colaborar con sus jefes en sus proyectos de investigación en lugar de simplemente trabajar para ellos.

Procedimientos para aprender

El cerebro es un órgano complicado. Al fin y al cabo, es responsable de todas nuestras capacidades y complejidades. Los científicos han estudiado este órgano durante una gran cantidad de años y (especialmente en los últimos) han aprendido muchas cosas sobre cómo funciona. Es imposible resumir estos progresos en unas cuantas simples frases; no obstante, este libro contiene mucha información. He tratado de organizar dicha información de una manera lógica, diciendo lo que se necesita saber en el orden en que se necesita saberlo. (Al fin y al cabo, para entender ciertas cosas, a veces se necesita entender otras antes.) También he procurado escribir del modo más claro posible, poniendo los ejemplos más sencillos y descriptivos que podía. Aun así, no se puede esperar adquirir la información que hay en este libro solo con leerlo pasivamente: hay que hacer cierto esfuerzo.

Adquirir conocimientos acerca de la fisiología de la conducta supone mucho más que memorizar datos. Por descontado, *hay* datos que memorizar: nombres de partes del sistema nervioso, nombres de sustancias químicas y fármacos, términos científicos de determinados fenómenos y procedimientos que se usan para investigarlos, etc. Pero la búsqueda de información no ha acabado, solo sabemos una pequeña parte de lo que tenemos que aprender. Y, casi con seguridad, algún día se demostrará que muchos de los «datos» que hoy aceptamos no son correctos. Si todo lo que hacemos es aprender datos, ¿qué haremos cuando estos se modifiquen?

El antídoto contra la obsolescencia es conocer el proceso por el que se obtienen los datos. Los datos científicos son las conclusiones que hacen los científicos acerca de sus observaciones. Si solo aprendemos las conclusiones, es casi seguro que quedarán anticuadas. Tendríamos que recordar qué conclusiones se han desestimado y cuáles son las nuevas, y este tipo de aprendizaje memorístico es difícil de hacer. Pero, si aprendemos las estrategias de investigación que utilizan los científicos, las observaciones que hacen y el razonamiento que lleva a las conclusiones, adquiriremos un conocimiento fácil de revisar cuando surjan nuevas observaciones (y nuevos «datos»). Si entendemos lo que hay detrás de las conclusiones, entonces podremos incorporar nueva información a lo que ya conocemos y revisar nosotros mismos dichas conclusiones. Doy fe de que adquirí la mayor parte de mi conocimiento sobre neurociencia de la conducta después ser doctor.

booksmedicos.org

Teniendo en cuenta estos hechos sobre el aprendizaje, el conocimiento y el método científico, este libro ofrece no solo un conjunto de datos, sino también una descripción de los procedimientos, los experimentos y el razonamiento lógico que los científicos han utilizado en su intento de entender la fisiología de la conducta. Si, por ir más deprisa, nos centramos en las conclusiones e ignoramos el proceso que lleva a ellas, corremos el riesgo de adquirir información que pronto quedará anticuada. Pero, si tratamos de entender los experimentos y ver cómo las conclusiones se desprenden de los resultados, adquiriremos un saber que está vivo y evoluciona.

Con lo dicho es suficiente. Quisiera dar algunas recomendaciones prácticas para estudiar. Como estudiantes, han estado estudiando a lo largo de su carrera académica y, sin duda, mientras tanto han aprendido algunas estrategias útiles. Incluso si han adquirido métodos de estudio eficaces y que les permitan obtener el máximo rendimiento, consideren al menos la posibilidad de que podría haber algún modo de mejorarlos.

Si es posible, la primera lectura de un texto debería hacerse con las menos interrupciones posibles, esto es, leyendo el capítulo sin preocuparse demasiado por recordar los detalles. Luego, después de la primera clase dedicada al tema, tendría que leerse otra vez con detenimiento. Puede utilizarse un lápiz o un bolígrafo, según se prefiera, para tomar notas. Se recomienda *no subrayar el texto*. Resaltar así determinadas palabras en una página proporciona cierta gratificación instantánea, incluso lleva a creer que las palabras subrayadas se están transfiriendo a nuestra base de datos de conocimientos. Creeremos que ya hemos seleccionado lo que es importante y que cuando revisemos el texto solo tendremos que leer las palabras subrayadas. Pero esto es una ilusión.

Seamos activos, no pasivos. Obliguémonos a escribir palabras y frases enteras. El hecho de transcribir la información con nuestras propias palabras no solo nos permitirá tener algo para estudiar poco antes del próximo examen, sino que también introducirá algo en nuestra cabeza (lo cual resulta útil en el momento del examen). El hecho de subrayar nos lleva a dejar el aprendizaje para otro momento; reformular la información con nuestras propias palabras facilita que se inicie el proceso de aprendizaje *justo ahora*. Antes de pasar al próximo capítulo, quisiera decir unas cuantas cosas sobre el diseño del libro que pueden ayudar al lector en sus estudios. El texto y las ilustraciones están integrados lo más posible. En mi experiencia, una de las cosas más molestas de leer ciertos libros es no saber cuándo mirar una ilustración. Por lo tanto, en este, las referencias a las figuras están en letra negrita y cursiva (de la siguiente manera: ***Figura 5.6***), lo que significa: «deje de leer y mire la figura». Estas referencias aparecen en el lugar que me ha parecido el más indicado. Si se deja entonces el texto, se puede estar seguro de que no se interrumpirá el hilo del pensamiento en un punto crítico y no habrá que releer varias frases para retomarlo. Se encontrarán apartados como este: «En la Figura 3.1 se representa un cocodrilo y dos seres humanos. Sin duda, este cocodrilo está representado de modo lineal; se puede dibujar una línea recta que comience en sus ojos y descienda por el centro de su médula espinal (véase la ***Figura 3.1***)». Este ejemplo concreto es trivial y no tendrá problemas cuando mire la figura. Pero, en otros casos, el material es más complejo y le será menos problemático si sabe qué es lo que ha de mirar antes de dejar de leer y examinar la ilustración.

Se habrá observado que algunas palabras del texto están en *cursiva* y otras en negrita. La cursiva significa una de dos cosas: o bien se está resaltando la palabra para hacer énfasis y no es un término nuevo, o bien se está señalando que es un término nuevo que no es necesario que usted aprenda. Por otra parte, una palabra en negrita es un término nuevo que debe intentar aprender. La mayoría de los términos en negrita del texto son parte del vocabulario del neurocientífico de la conducta. A menudo, se volverán a utilizar en un capítulo posterior. Como ayuda para el estudio, las definiciones de estos términos figuran al pie de página. Además, un exhaustivo índice al final del libro ofrece una lista de términos y temas, con sus páginas de referencia.

Al final de cada apartado principal (por lo general, hay de tres a cinco apartados en cada capítulo) se encontrará un *Resumen intermedio*, que ofrece la oportunidad de hacer una pausa y reflexionar sobre lo que se acaba de leer con el fin de asegurarse de que se ha comprendido cómo se ha enfocado la exposición del tema. En conjunto, estos apartados aportan un detallado resumen de la información que se ha dado en el capítulo. Mis alumnos me han dicho que repasan los resúmenes intermedios justo antes de tener un examen.

Bien, hemos acabado con los preliminares. El próximo capítulo comienza con algo a lo que se le pueda hincar el diente (en sentido metafórico): la estructura y las funciones de las neuronas, los elementos más importantes del sistema nervioso.

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa la visión ciega, la conducta de las personas con cerebro escindido y la negligencia unilateral, y explique la contribución de estos fenómenos a nuestro conocimiento de la consciencia de uno mismo.
2. Describa las características de la neurociencia de la conducta y los objetivos de la investigación.
3. Describa las bases biológicas de la neurociencia de la conducta.
4. Describa la función de la selección natural en la evolución de características conductuales.
5. Explique la evolución de la especie humana y del encéfalo grande.
6. Comente la utilidad de la investigación con animales y los aspectos éticos relativos a su cuidado.
7. Describa las oportunidades profesionales en la neurociencia.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

ENCÉFALO VIRTUAL

La biopsicología es, en muchos aspectos, una ciencia visual. Puede ser muy difícil imaginarse la localización de regiones encefálicas y conexiones funcionales presentes entre ellas a partir de una descripción por escrito. Aunque sea un lugar común, no deja de ser cierto que una imagen vale más que 1.000 palabras. El **encéfalo virtual** es un recurso tridimensional interactivo que le ayudará a observar las regiones y circuitos del encéfalo descritos en este texto. El encéfalo virtual contiene 14 módulos; cada uno de ellos presenta los circuitos neuronales subyacentes a un proceso general.

booksmedicos.org

capítulo

2

Estructura y funciones de las células del sistema nervioso

Sumario

- **Células del sistema nervioso**
  - Neuronas
  - Células de soporte
  - Barrera hematoencefálica
  - ***Resumen intermedio***
- **Comunicación en el interior de la neurona**
  - Comunicación neuronal: resumen
  - Medición de los potenciales eléctricos de los axones
  - Potencial de membrana: balance entre dos fuerzas
  - Potencial de acción
  - Conducción del potencial de acción
  - ***Resumen intermedio***
- **Comunicación entre neuronas**
  - Estructura de las sinapsis
  - Liberación del neurotransmisor
  - Activación de los receptores
  - Potenciales postsinápticos
  - Finalización de los potenciales postsinápticos
  - Efectos de los potenciales postsinápticos: integración neuronal
  - Autorreceptores
  - Otros tipos de sinapsis
  - Comunicación química no sináptica
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Kathryn D. empezaba a desesperarse. Siempre había estado sana, era muy activa, comía con sensatez y se mantenía en forma con deporte y ejercicio regular. Iba al gimnasio casi todos los días para realizar una sesión de aerobic de bajo impacto seguida de natación. Pero unos meses atrás empezó a tener problemas para mantener sus actividades habituales. Al principio, se descubría cansada al final de la clase de aerobic. Los brazos, especialmente, parecían pesarle. Después, cuando se metía en la piscina y empezaba a nadar, le resultaba difícil levantar los brazos por encima de la cabeza. Dejó de nadar a crol y de espaldas, y adoptó el estilo de braza y brazada de costado. No tenía síntomas gripales, así que se dijo que necesitaba más horas de sueño, y quizás debería comer un poco más.

En las semanas siguientes, sin embargo, todo empeoró. Las clases de aerobic se convirtieron en un suplicio. El profesor se preocupó y planteó a Kathryn que acudiera al médico. Así lo hizo, pero el médico no encontró nada malo. No tenía anemia, ni mostraba signos de infección, y parecía estar bien nutrida. Le preguntó cómo iban las cosas en el trabajo.

«Bueno, últimamente he tenido cierta presión», contestó. «El jefe de mi departamento dimitió hace unas semanas, y yo me he ocupado temporalmente de su trabajo. Creo que tengo posibilidades de conseguir el puesto definitivamente, pero me siento como si los jefes estuvieran pendientes de mí para ver si soy lo suficientemente buena en este trabajo.» Kathryn y su médico estuvieron de acuerdo en que el mayor estrés podría ser la causa del problema. «Prefiero no darte ninguna medicación en este momento», dijo el médico, «pero si no mejoras pronto tendremos que investigar más.»

Durante un tiempo sí se sintió mejor pero después, bruscamente, los síntomas empeoraron. Dejó de ir al gimnasio y descubrió que incluso le costaba terminar la jornada laboral. Estaba segura de que la gente se daba cuenta de su menor vivacidad, y tenía miedo de que se desvanecieran las oportunidades de promoción. Una tarde, intentó mirar al reloj de la pared, y se dio cuenta de que apenas podía ver: los párpados se le caían, y tenía la sensación de que la cabeza pesaba cincuenta kilos. En ese momento, uno de los supervisores se acercó a su mesa, y sentándose, le pidió que le informara sobre el progreso que había hecho en un nuevo proyecto. Mientras hablaba, cada vez se sentía más débil. Se le cansaba la mandíbula, incluso la lengua, y tenía la voz cada vez más débil. Sintió miedo de repente al darse cuenta de que respirar parecía ser muy costoso. Consiguió terminar la entrevista, pero inmediatamente después preparó su maletín y se fue a casa, diciendo que le dolía mucho la cabeza.

Llamó por teléfono al médico, quien organizó inmediatamente una consulta en el hospital con la Dra. T., una neuróloga. Esta escuchó la descripción de los síntomas de Kathryn y la exploró brevemente. Dijo a la paciente, «Creo que sé lo que puede estar causando los síntomas. Me gustaría ponerle una inyección y observar cómo reacciona.» Pidió algo a la enfermera, que salió de la consulta y volvió con una jeringa. La Dra. T. la cogió, desinfectó el brazo de Kahtryn y le inyectó el fármaco. Empezó a preguntarle por su trabajo. Kathryn respondía lentamente, con un hilo de voz. A medida que contestaba más preguntas, se dio cuenta de que hablar era cada vez más fácil. Enderezó la espalda y respiró hondo. Sí, estaba segura. ¡Había recuperado la fuerza! Se puso de pie y levantó los brazos por encima de la cabeza. «Mire», dijo emocionada. «Puedo hacer esto otra vez. ¡He recuperado la fuerza! ¿Qué es lo que me dio? ¿Estoy curada?»

(En la pág. 59 encontrará la respuesta a esta pregunta.)

Todo lo que hacemos, percibir, pensar, aprender, recordar, actuar, es posible por la actividad integrada de las células del sistema nervioso. Este capítulo describe la estructura y las funciones de estas células. La información, en forma de luz, ondas sonoras, olores, sabores, o contacto con objetos, la recogen del ambiente unas células especializadas llamadas **neuronas sensitivas.** Los movimientos se logran gracias a la contracción de los músculos, controlados por las **neuronas motoras.** (En el texto, el término *motor* se usa en su sentido original para hacer referencia al movimiento, no a un motor mecánico.) Y entre las neuronas sensitivas y las motoras están las **interneuronas,** neuronas situadas por completo en el sistema nervioso central. Las *interneuronas locales* forman circuitos con neuronas

▷ **neurona sensitiva** Neurona que detecta cambios en el ambiente interno o externo y envía al sistema nervioso central información acerca de esos cambios.

neurona motora Neurona situada en el sistema nervioso central que controla la contracción de un músculo o la secreción de una glándula.

interneurona Neurona situada en su totalidad en el sistema nervioso central.

booksmedicos.org

próximas y analizan pequeños fragmentos de información. Las *interneuronas de relevo* conectan circuitos de interneuronas locales en una región del cerebro con aquellas de otras regiones. A través de estas conexiones, los circuitos de neuronas presentes por todo el cerebro realizan funciones esenciales para actividades como percibir, aprender, recordar, decidir y controlar conductas complejas. ¿Cuántas neuronas hay en el sistema nervioso humano? La estimación más frecuente está en torno a 100.000 millones, pero nadie las ha contado todavía.

Para comprender cómo el sistema nervioso controla la conducta, debemos conocer primero sus partes, las células que lo componen. Puesto que este capítulo se ocupa de las células, no es necesario que esté familiarizado con la estructura del sistema nervioso, presentada en el Capítulo 3. Sin embargo, sí tiene que saber que el sistema nervioso está compuesto por dos divisiones básicas, el sistema nervioso central y el periférico. El **sistema nervioso central (SNC)** consiste en las partes alojadas dentro de los huesos del cráneo y la columna vertebral: el encéfalo y la médula espinal. El **sistema nervioso periférico (SNP)** se encuentra fuera de estos huesos y se compone de los nervios y la mayoría de los órganos sensoriales.

Células del sistema nervioso

La primera parte del capítulo está dedicada a la descripción de las células más importantes del sistema nervioso, las neuronas y sus células de soporte, y a la barrera hematoencefálica, que sirve de aislante químico entre las neuronas del sistema nervioso central y el resto del organismo.

Neuronas

ESTRUCTURA BÁSICA

La neurona (célula nerviosa) es el elemento procesador y transmisor de información del sistema nervioso. Las neuronas tienen muchas formas y variedades, según las funciones especializadas que realizan. La mayoría tiene, de una u otra forma, las siguientes cuatro estructuras o regiones: 1) cuerpo celular, o soma; 2) dendritas; 3) axón, y 4) terminales nerviosos. Encontrará una animación interactiva de la información presentada en la siguiente sección en **Represente neuronas y células de soporte** en **MyPsychLab**.

Soma. El **soma** (cuerpo celular) contiene el núcleo y buena parte de la maquinaria encargada de los procesos vitales de la célula (véase la ***Figura 2.1***). Su forma es muy variable en los distintos tipos de neuronas.

Dendritas. En griego, *dendron* significa árbol, y las **dendritas** de las neuronas se parecen mucho a los árboles (vuelva a mirar la Figura 2.1). Las neuronas «charlan» unas con otras, y las dendritas sirven de receptores clave de estos mensajes. Los mensajes que pasan de neurona a neurona se transmiten a través de las **sinapsis,** unión

www.medilibros.com

▷ **sistema nervioso central (SNC)** Encéfalo y médula espinal.
sistema nervioso periférico (SNP) Parte del sistema nervioso fuera del encéfalo y la médula espinal; incluye los nervios unidos a estos.
▷ **soma** Cuerpo celular de una neurona, que contiene el núcleo.
dendrita Estructura ramificada en forma de árbol unida al soma de las neuronas; recibe información de las terminales nerviosas de otras neuronas.
sinapsis Unión entre la terminal nerviosa de un axón y la membrana de otra neurona.

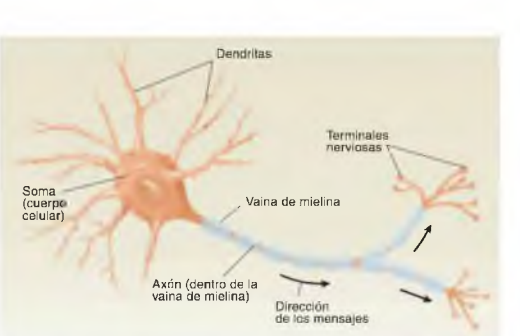


FIGURA 2.1 Partes principales de una neurona multipolar

booksmedicos.org

entre las terminales nerviosas (descritas más adelante) de la célula emisora y una porción de la membrana somática o dendrítica de la célula receptora. (La palabra *sinapsis* proviene del griego *sunaptein*, «unir entre sí».) La comunicación en una sinapsis avanza en una dirección: de la terminal nerviosa a la membrana de la otra célula. (Al igual que muchas reglas generales, esta tiene varias excepciones. Como veremos en el Capítulo 4, algunas sinapsis transmiten información en ambas direcciones.)

Axón. El **axón** es un tubo largo y delgado, a menudo recubierto por una *vaina de mielina* (esta se describirá más adelante). El axón transporta información desde el cuerpo celular a las terminales nerviosas (vuelva a mirar la Figura 2.1). El mensaje básico que transporta se denomina *potencial de acción*. Esta función es importante y se describirá con más detalle en otra sección del capítulo. Por ahora, baste decir que un potencial de acción es un breve suceso electroquímico que comienza en el extremo del axón adyacente al cuerpo celular y se propaga hacia las terminales nerviosas. El potencial de acción es como un pulso breve; en cualquier axón, el potencial de acción siempre tiene el mismo tamaño y la misma duración. Cuando llega a un punto en que el axón se ramifica, se divide, pero no disminuye de tamaño. Cada rama recibe un potencial de acción con su *potencia completa*.

Al igual que las dendritas, los axones y sus ramas tienen distintas formas. De hecho, los tres tipos principales de neuronas se clasifican según el modo en que los axones y las dendritas salen del soma. La neurona representada en la Figura 2.1 es el tipo más frecuente del sistema nervioso central; se trata de una **neurona multipolar.** En este tipo de neurona, la membrana somática da origen a un axón y a los troncos de muchos árboles dendríticos. Las **neuronas bipolares** dan origen a un axón y un árbol dendrítico, en puntos opuestos del soma (véase la ***Figura 2.2a***). Las neuronas bipolares suelen ser sensitivas; es decir, sus dendritas detectan acontecimientos en el ambiente y comunican la información referente a esos acontecimientos al sistema nervioso central.

El tercer tipo de célula nerviosa es la **neurona unipolar.** Solo tiene un tallo, que sale del soma y se divide en dos ramas poco después (véase la ***Figura 2.2b***).

Las neuronas unipolares, al igual que las bipolares, transmiten información sensitiva del ambiente al SNC. Las arborizaciones (ramas parecidas a las de un árbol) presentes fuera del SNC son dendritas; las arborizaciones dentro del SNC acaban en terminales nerviosas. Las dendritas de la mayoría de las neuronas unipolares detectan el tacto, los cambios de temperatura y otros sucesos sensoriales que afectan a la piel. Otras neuronas unipolares detectan cambios en las articulaciones, los músculos y órganos internos.

El sistema nervioso central se comunica con el resto del organismo a través de los nervios unidos al encéfalo y la médula espinal. Los nervios son haces de muchos miles de fibras individuales, todos ellos envueltos por una membrana resistente y protectora. Al microscopio, los nervios parecen cables telefónicos, con sus haces de alambres (véase la ***Figura 2.3***). Al igual que los alambres individuales en un cable de teléfono, las fibras nerviosas transmiten mensajes a lo largo del nervio, desde un órgano sensorial al encéfalo o desde el encéfalo a un músculo o glándula.

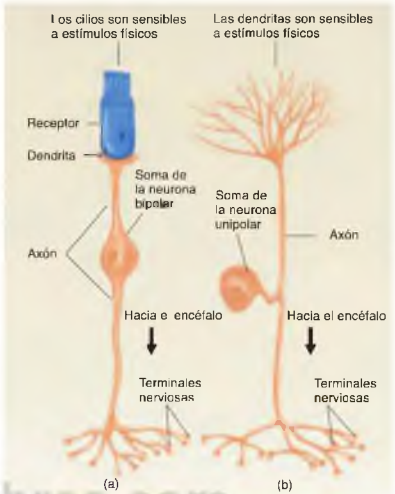


FIGURA 2.2 Neuronas

Esta figura representa: (a) neurona bipolar, presente funcionalmente en los sistemas sensoriales (p. ej., vista y oído), y (b) neurona unipolar, en el sistema somatosensitivo (tacto, dolor, y demás).

Terminales nerviosas. La mayoría de los axones se divide y ramifica múltiples veces. Al final de las ramitas se encuentran unas pequeñas protuberancias denomina-

▷ **axón** Estructura cilíndrica larga y delgada que transmite información del soma de una neurona a sus terminales nerviosas.
neurona multipolar Neurona con un axón y muchas dendritas unidos al soma.
neurona bipolar Neurona con un axón y una dendrita unidos al soma.
neurona unipolar Neurona con un axón unido al soma; el axón se divide: una rama recibe información sensitiva y la otra envía la información al sistema nervioso central.

booksmedicos.org

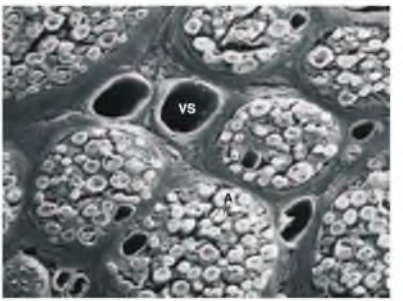


FIGURA 2.3 Nervios

Los nervios están formados por una cubierta de tejido que reviste un haz de fibras nerviosas individuales (también conocidas como axones). A = axones individuales; VS = vaso sanguíneo.

(Tomado de *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, by Richard G. Kessel and Randy H. Kardon. Copyright © 1979 by W. H. Freeman and Co. Reproducido con autorización de Barbara Kessel y Randy Kardon.)

das **terminales nerviosas.** (Algunos neurocientíficos prefieren la palabra francesa original, *bouton*, botón, mientras que otros simplemente las llaman *terminales*.) Las terminales nerviosas tienen una función muy especial: cuando un potencial de acción que avanza por el axón las alcanza, secretan una sustancia química llamada **neurotransmisor.** Esta sustancia química (hay muchas distintas en el SNC) excita o inhibe a la célula receptora, ayudando así a determinar si se producirá un potencial de acción en su axón. Los detalles de este proceso se describen en secciones posteriores del capítulo.

Una neurona individual recibe información de las terminales nerviosas de los axones de otras neuronas, y las terminales nerviosas de sus axones forman sinapsis con otras neuronas. Una neurona puede recibir información de docenas o incluso cientos de otras neuronas, cada una de las cuales es capaz de formar un gran número de conexiones sinápticas con ella. La Figura 2.4 ilustra las características de estas conexiones. Como se puede observar, las terminales nerviosas forman sinapsis en la membrana de las dendritas y del soma (véase la ***Figura 2.4***).

ESTRUCTURA INTERNA

La Figura 2.5 representa la estructura interna de una neurona multipolar prototípica (véase la ***Figura 2.5***). La **membrana** define las fronteras de la célula. Está compuesta por una doble capa de moléculas lipídicas (de grasa). En la membrana están incrustadas distintas molé-

terminal nerviosa Protuberancia al final de la rama de un axón; forma sinapsis con otra neurona; envía información a esa neurona.
neurotransmisor Sustancia química liberada por una terminal nerviosa; ejerce un efecto excitador o inhibidor sobre otra neurona.
membrana Estructura compuesta principalmente por moléculas lipídicas que define las fronteras externas de una célula y también rodea muchos de los orgánulos celulares, como el aparato de Golgi.

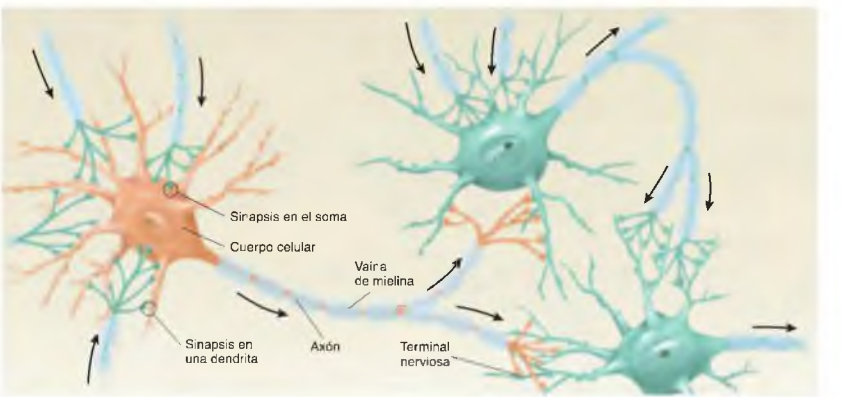


FIGURA 2.4 Resumen de las conexiones sinápticas entre neuronas

Las flechas representan las direcciones del flujo de información.

booksmedicos.org

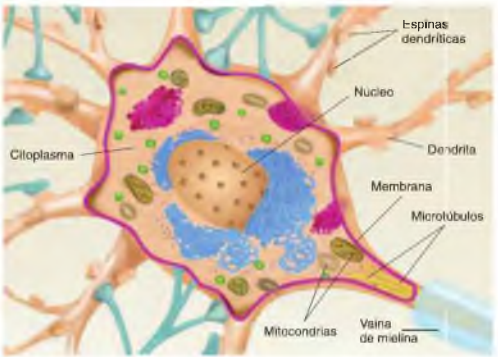


FIGURA 2.5 Estructuras internas principales de una neurona multipolar

culas proteicas con funciones especiales. Algunas proteínas detectan sustancias en el exterior de la célula (p. ej., hormonas,) y transmiten la información referente a la presencia de esas sustancias al interior de la célula. Otras controlan el acceso al interior celular, permitiendo que entren algunas sustancias y prohibiendo la entrada a otras. Y otras proteínas distintas sirven de transportadores, trasladando activamente ciertas moléculas al interior y exterior celular. Como las proteínas presentes en la membrana neuronal son especialmente importantes en la transmisión de información, sus características se describirán con más detalle en otra sección del capítulo.

El **núcleo** («nuez») de la célula es redondo u ovalado y está rodeado por la membrana nuclear. En su interior están el nucléolo y los cromosomas. El **nucléolo** es el responsable de la producción de los **ribosomas,** pequeñas estructuras implicadas en la síntesis de proteínas. Los **cromosomas,** compuestos por largas cadenas de **ácido desoxirribonucleico (ADN),** contienen la información genética del organismo. Cuando están activos, fragmentos de los cromosomas **(genes)** causan la producción de otra molécula compleja, el **ácido ribonucleico mensajero (ARNm),** que recibe una copia de la información almacenada en esa localización. El ARNm sale de la membrana nuclear y se une a los ribosomas, donde da lugar a la producción de una proteína concreta (véase la ***Figura 2.6***).

Las proteínas son importantes en las funciones celulares. Además de aportarles estructura, las proteínas funcionan como **enzimas,** que dirigen los procesos químicos de una célula controlando reacciones químicas. Las enzimas son moléculas proteicas especiales que sirven de catalizadores; es decir, hacen que se produzca una reacción química sin formar parte del producto final. Como las células contienen los ingredientes necesarios para sintetizar una gran variedad de compuestos, los que en último término produce la célula dependen básicamente de las enzimas concretas presentes en ella. Además, hay enzimas que degradan moléculas, además de enzimas que las unen; las enzimas presentes en una región determinada de la célula determinan así qué moléculas permanecen intactas. Por ejemplo,

$$A + B \overset{X}{\underset{Y}{=}} AB$$

▷ **núcleo** Estructura en la región central de una célula que contiene e nucléolo y los cromosomas.
▷ **nucléolo** Estructura situada dentro del núcleo de una célula que produce los ribosomas.
▷ **ribosoma** Estructura citoplásmica, compuesta de proteínas, que constituye el lugar de producción de proteínas traducidas del ARNm.
▷ **cromosoma** Cadena de ADN con proteínas asociadas presente en el núcleo; contiene la información genética.
▷ **ácido desoxirribonucleico (ADN)** Macromolécula larga y compleja consistente en dos cadenas helicoidales interconectadas; junto con las proteínas asociadas, las cadenas de ADN forman los cromosomas.
▷ **gen** Unidad funcional del cromosoma, que dirige la síntesis de una o más proteínas.
▷ **ácido ribonucleico mensajero (ARNm)** Macromolécula que transporta información genética relativa a la síntesis de una proteína desde una porción de cromosoma al ribosoma.
▷ **enzima** Molécula que controla una reacción química, combinando dos sustancias o rompiendo una sustancia en dos partes.

booksmedicos.org

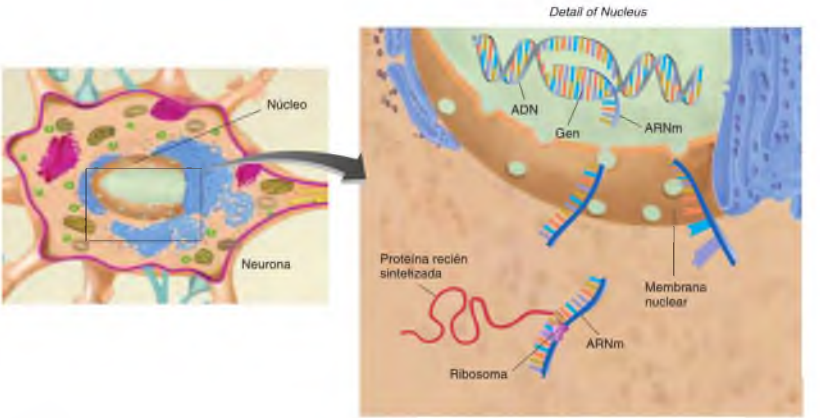


FIGURA 2.6 Síntesis de proteínas

Cuando un gen está activo, la información se copia a una molécula de ARN mensajero. El ARNm sale del núcleo y se une a un ribosoma, en el que se produce la proteína.

En esta reacción reversible, las concentraciones relativas de las enzimas X e Y determinan el predominio de la sustancia compleja AB, o bien de sus componentes, A y B. La enzima X hace que A y B se unan; la enzima Y las separa. (Es posible que también se necesite energía para llevar a cabo la reacción.)

Como sin duda conoce, se ha determinado la secuencia del genoma humano, así como la de algunas plantas y animales. (El *genoma* es la secuencia de bases de nucleótidos en los cromosomas que proporcionan la información necesaria para sintetizar todas las proteínas que puede producir un organismo determinado.) A los biólogos les sorprendió el hecho de que el número de genes no se correlacionaba con la complejidad del organismo (Mattick, 2004). Por ejemplo, *Caenorhabditis elegans*, un gusano simple compuesto por unas 1.000 células, tiene 19.000 genes, mientras que los humanos tenemos unos 25.000. La investigación también puso de manifiesto que los genomas de la mayoría de los vertebrados contenían mucho ADN «basura», que no contenía la información necesaria para producir proteínas. Por ejemplo, solo cerca del 1,5 % del genoma humano codifica proteínas. Al principio, los genetistas moleculares asumieron que el ADN «basura» eran restos sobrantes de nuestra historia evolutiva, y que solo las secuencias de ADN que codificaban proteínas resultaban útiles. Sin embargo, investigaciones posteriores encontraron que la cantidad de ADN que no codifica proteínas sí se correlacionaba bien con la complejidad de un organismo, y que muchas de estas secuencias se han conservado durante millones de años. En otras palabras, empezaba a ser obvio que el ADN «basura» no era basura, después de todo (véase la ***Figura 2.7***).

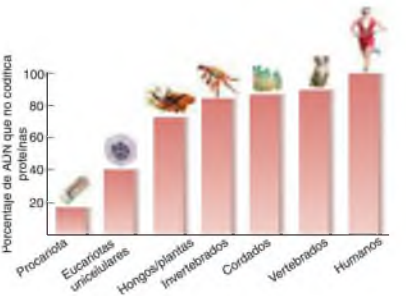


FIGURA 2.7 ADN no codificante

Esta Figura muestra el porcentaje de ADN que no codifica proteínas en distintos grupos de organismos vivos.

(Adaptado de Mattick, J. S. *Scientific American*, 2004, 291, 60-67.)

booksmedicos.org

Un estudio de Woolfe y cols. (2005) ilustra la longevidad de la mayoría del ADN no codificante. Los investigadores compararon los genomas humano y del pez globo. El antepasado común a estas dos especies vivió hace muchos millones de años, lo que significa que, si el ADN no codificante es realmente basura sobrante e inútil, entonces las mutaciones al azar habrían producido muchos cambios en las secuencias. Sin embargo, Woolfe y cols. encontraron 1.400 secuencias no codificantes altamente conservadas, muchas de las cuales eran idénticas en más del 90 % en humanos y pez globo. Además, descubrieron que estas secuencias conservadas estaban localizadas cerca de genes que controlan el desarrollo, lo que es improbable que resulte una coincidencia. De hecho, veremos en el Capítulo 3 que las mutaciones en regiones no codificantes del genoma humano parecen ser las responsables del mayor tamaño y complejidad del cerebro humano.

¿Qué hacen esas secuencias de ADN no codificantes? Aunque estas secuencias pueden transcribirse a ARN, este ARN no resulta en la producción de proteínas, sino que el **ARN no codificante (ARNnc)** tiene aparentemente funciones propias. Por ejemplo, cuando la mayoría de los genes se activa, segmentos de ADN se transcriben a moléculas de ARN mensajero, y después otras moléculas fragmentan el ARNm, desechan algunas partes y unen el resto de los trozos. El ARNm resultante contiene entonces la información necesaria para construir la proteína. El corte y empalme están realizados por complejos moleculares llamados *empalmosomas*, y uno de los componentes de los empalmosomas es el ARN no codificante. Las moléculas de ARNnc también se unen (y modifican) a proteínas que regulan la expresión génica (Szymanski y cols., 2003; Storz, Altuvia y Wassarman, 2005; Satterlee y cols., 2007). Así pues, el genoma humano, definido en un sentido más amplio para incluir el ARN no codificante, es mucho más grande de lo que pensaban anteriormente los biólogos.

La mayor parte de la célula está compuesta por el citoplasma. El **citoplasma** es complejo y varía enormemente en los distintos tipos de células, pero la forma más sencilla de caracterizarlo es como una sustancia gelatinosa y semilíquida que ocupa el espacio delimitado por la membrana. Contiene pequeñas estructuras especializadas, al igual que el organismo contiene órganos especializados. El término genérico de estas estructuras es *orgánulo*, «órgano pequeño». A continuación se describen los orgánulos más importantes.

Las **mitocondrias** tienen forma de cuentas ovaladas y están formadas por una doble membrana. La membrana interna está plegada, y los pliegues forman un grupo de láminas *(crestas)* que llenan el interior de la cuenta. Las mitocondrias son vitales para la economía celular: muchos de los procesos bioquímicos implicados en la extracción de energía a partir de la degradación de nutrientes tienen lugar en las crestas, controlados por las enzimas allí localizadas. La mayoría de los biólogos celulares creen que hace muchos millones de años, las mitocondrias eran organismos de vida independiente que llegaron a «infectar» células más grandes. Como podían extraer energía más eficientemente que las células que infectaron, las mitocondrias se hicieron útiles para esas células y en último término se convirtieron en una parte permanente de las mismas. Las células aportan nutrientes a las mitocondrias, y estas dan a las células una molécula especial, el **trifosfato de adenosina (ATP)**, que las células emplean como fuente inmediata de energía. Las mitocondrias contienen su propio ADN y se reproducen independientemente de las células en las que habitan.

El **retículo endoplásmico,** que sirve de reservorio de almacenaje y como canal para transportar sustancias químicas por el citoplasma, puede ser de dos tipos, rugoso y liso. Ambos están compuestos por capas de membranaparalelas, dispuestas en pares, del tipo que rodea la célula. El retículo endoplásmico rugoso contiene ribosomas. Las proteínas producidas por los ribosomas unidos al retículo endoplásmico rugoso están destinadas a transportarse fuera de la célula o utilizarse en la membrana. En el citoplasma también hay ribosomas libres; este tipo, no unido, parece producir proteínas para ser usadas dentro de la neurona. El retículo endoplásmico liso constituye canales para la segregación de moléculas que participan en varios procesos celulares. Las moléculas lipídicas (de grasa) también se producen en este orgánulo.

El **aparato de Golgi** es una forma especial de retículo endoplásmico liso. Algunas moléculas complejas, compuestas por moléculas individuales más sencillas, se ensamblan en este lugar. El aparato de Golgi sirve, además, de envolvente o empaquetador. Por ejemplo, las células secretoras (como las que liberan hormonas)

▷ **ARN no codificante (ARNnc)** Tipo de ARN que no codifica proteínas, pero posee funciones propias.

citoplasma Sustancia viscosa y semilíquida contenida en el interior de las células.

mitocondria Orgánulo responsable de obtener energía de los nutrientes.

trifosfato de adenosina (ATP) Molécula sumamente importante en el metabolismo energético celular; su degradación libera energía.

retículo endoplásmico Capas paralelas de membrana presentes en el citoplasma de la célula. El retículo endoplásmico rugoso tiene ribosomas y participa en la producción de las proteínas secretadas por la célula. El retículo endoplásmico liso es el lugar de síntesis de los lípidos y proporciona canales para la segregación de moléculas implicadas en distintos procesos celulares.

aparato de Golgi Complejo de membranas paralelas en el citoplasma que envuelve los productos de las células secretoras.

booksmedicos.org

envuelven sus productos en una membrana producida por el aparato de Golgi. Cuando la célula secreta sus productos, emplea un proceso denominado **exocitosis** (*exo,* «fuera»; *cito,* «célula»; *-osis,* «proceso»). En pocas palabras, el paquete se desplaza al interior de la membrana externa de la célula, se fusiona con ella y emerge, derramando su contenido al líquido que rodea la célula. Como veremos, las neuronas se comunican entre sí secretando sustancias químicas mediante este proceso. Por este motivo, describiré con más detalle la exocitosis en próximas secciones del capítulo. El aparato de Golgi también produce **lisosomas,** pequeños sacos rellenos de enzimas encargadas de degradar sustancias que la célula ya no necesita. Después, esos productos son reciclados o excretados al exterior de la célula.

Si una neurona obtenida de un cultivo tisular se expone a un detergente, la membrana lipídica y buena parte del interior celular se disuelven, dejando atrás una matriz de filamentos proteicos insolubles. Esta matriz, llamada **citoesqueleto,** da forma a la neurona. El citoesqueleto está compuesto por tres tipos de filamentos proteicos, unidos entre sí, que forman una masa cohesionada. Los filamentos más gruesos, los **microtúbulos,** son haces de 13 filamentos de proteínas dispuestos alrededor de un núcleo hueco.

Los axones pueden ser enormemente largos respecto a su diámetro y al tamaño del soma. Por ejemplo, el axón más largo de una persona se extiende desde el pie hasta una región situada en la base del encéfalo. Como las terminales nerviosas necesitan ciertas sustancias que solo pueden producirse en el soma, debe haber un sistema capaz de transmitir estas sustancias rápida y eficientemente a lo largo del axoplasma (citoplasma del axón). Este sistema se denomina **transporte axoplásmico,** un proceso activo por el que las sustancias son propulsadas a lo largo de los microtúbulos dispuestos en todo el recorrido del axón. El movimiento desde el soma a las terminales nerviosas se llama transporte axoplásmico **anterógrado** (*antero-* significa «hacia el frente»). Esta forma de transporte la realizan las moléculas de una proteína denominada *cinesina.* En el cuerpo celular, las moléculas de cinesina, parecidas a un par de piernas y pies, se unen a la sustancia que se transportará a lo largo del axón. A continuación, la molécula de cinesina se desplaza hacia abajo por un microtúbulo, llevando la carga hasta su destino (Yildiz y cols., 2004). Las moléculas de ATP producidas por las mitocondrias aportan la energía (véase la ***Figura 2.8***). Otra proteína, la *dineína,* transporta sustancias de las terminales nerviosas al soma, proceso conocido como transporte axoplásmico **retrógrado.** El transporte axoplásmico anterógrado es notablemente rápido, hasta 500 mm al día. El transporte axoplásmico retrógrado alcanza cerca de la mitad de la velocidad del anterógrado.

Células de soporte

Las neuronas solo constituyen aproximadamente la mitad del volumen del SNC. El resto está compuesto por distintas células de soporte. Como las neuronas tienen una elevada tasa metabólica, pero no poseen los medios para almacenar nutrientes, deben recibir continuamente nutrientes y oxígeno, o mueren en poco tiempo. Así pues, esta función realizada por las células que dan soporte y protegen a las neuronas es muy importante para la vida.

GLÍA

Las células de soporte más importantes del sistema nervioso central son la *neuroglia,* o «pegamento nervioso». La **glía** (también denominada *células gliales*) mantiene unido el SNC, sin duda, pero hace mucho más que esto. Las neuronas llevan una vida muy protegida; las células gliales les proporcionan un tampón físico y químico respecto al resto del organismo. Además, rodean a las neuronas y las mantienen en su lugar, controlando el aporte de nutrientes y parte de las sustancias químicas que necesitan para intercambiar mensajes con otras neuronas; aíslan a las neuronas de otras neuronas para que los mensajes no se mezclen; e incluso sirven de «amas de llave», destruyendo y retirando los esqueletos de neuronas muertas por enfermedades o lesiones.

Hay varios tipos de células gliales, y cada uno de ellos cumple una función especial en el SNC. Los tres tipos más importantes son *astrocitos, oligodendrocitos* y *microglía.* **Astrocito** significa «célula estrella», y este nombre describe con precisión la forma de estas células. Los astrocitos proporcionan soporte físico a las neuronas y retiran los desechos en el encéfalo. Producen algunas sustancias

▷ **exocitosis** Secreción de una sustancia por parte de la célula mediante vesículas; proceso por el que se secretan los neurotransmisores.

▷ **lisosoma** Orgánulo rodeado de membrana; contiene enzimas que destruyen los productos de desecho.

▷ **citoesqueleto** Compuesto por microtúbulos y otras fibras proteicas entrelazados entre sí formando una masa cohesionada que da su forma a la célula.

▷ **microtúbulo** Larga cadena de haces de filamentos proteicos dispuestos alrededor de un núcleo hueco; parte del citoesqueleto que participa en el transporte de sustancias de un lugar a otro de la célula.

▷ **transporte axoplásmico** Proceso activo por el que las sustancias son impulsadas a lo largo de los microtúbulos que discurren por todo el recorrido del axón.

▷ **anterógrado** En una dirección a lo largo del axón desde el cuerpo celular hacia las terminales nerviosas.

▷ **retrógrado** En una dirección a lo largo del axón desde las terminales nerviosas hacia el cuerpo celular.

▷ **glía** Células de soporte del sistema nervioso central.

▷ **astrocito** Célula de la glía que aporta soporte a las neuronas del sistema nervioso central, las provee de nutrientes y otras sustancias, y regula la composición química del líquido extracelular.

booksmedicos.org

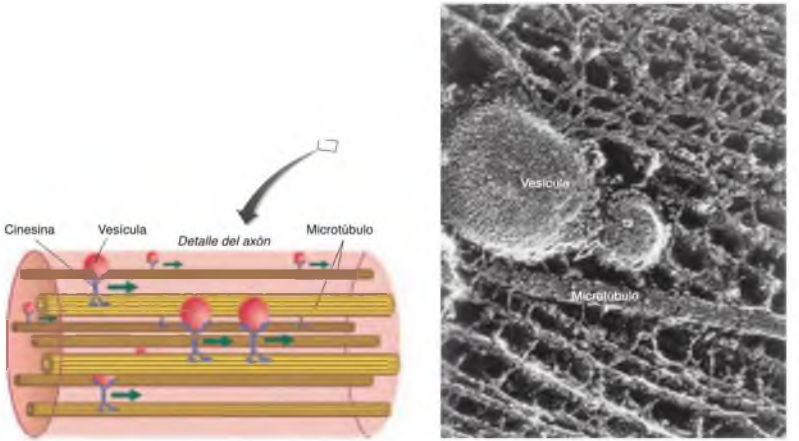


FIGURA 2.8 Transporte axoplásmico rápido

Esta figura muestra cómo las moléculas de cinesina (a) «caminan» por un microtúbulo, transportando su carga hasta las terminaciones nerviosas. Otra proteína, la dineína, transporta sustancias desde las terminales nerviosas al soma.
(b) Microfotografía de un axón de ratón, que muestra un orgánulo transportándose a lo largo de un microtúbulo. La flecha señala lo que parece ser una molécula de cinesina.

(Tomado de Hirokawa, N. Science, 1998, 279, 519–526. Copyright © 1998 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

químicas que las neuronas necesitan para realizar sus funciones. Ayudan a controlar la composición química del líquido que rodea a las neuronas, captando activamente o liberando sustancias cuyas concentraciones deben mantenerse en valores críticos. Por último, los astrocitos participan en la nutrición de las neuronas.

Algunas de las prolongaciones de los astrocitos (los brazos de la estrella) envuelven vasos sanguíneos; otras están envueltas alrededor de partes de neuronas, de modo que las membranas somáticas y dendríticas de las neuronas están rodeadas en su mayor parte por astrocitos. Esta disposición hizo pensar al histólogo italiano Camillo Golgi (1844-1926) que los astrocitos aportaban a las neuronas nutrientes de los capilares y retiraban sus productos de desecho (Golgi, 1903). Creía que los nutrientes pasaban de los capilares al citoplasma de los astrocitos y, atravesando este citoplasma, a las neuronas.

Indicios recientes indican que Golgi estaba en lo cierto: aunque las neuronas reciben parte de la glucosa directamente de los capilares, consiguen la mayoría de sus nutrientes de los astrocitos. Los astrocitos obtienen glucosa de los capilares y la degradan a *lactato,* sustancia química producida en la primera fase del metabolismo de la glucosa. A continuación, liberan lactato al líquido extracelular que rodea a las neuronas, y las neuronas captan ese lactato, lo transportan a sus mitocondrias y lo usan para obtener energía (Tsacopoulos y Magistretti, 1996; Brown, Tekkök y Ransom, 2003; Pellerin y cols., 2007). Aparentemente, este proceso proporciona a las neuronas un combustible que pueden metabolizar incluso más rápidamente que la glucosa. Además, los astrocitos almacenan una pequeña cantidad de un hidrato de carbono denominado *glucógeno,* que puede degradarse a glucosa y después a lactato cuando la tasa metabólica de las neuronas próximas es especialmente elevada (véase la ***Figura 2.9***).

Además de transportar sustancias químicas a las neuronas, los astrocitos sirven de matriz que mantiene a las neuronas en su sitio, de «pegamento nervioso», por así decirlo. Estas células también rodean y aíslan a las sinapsis, limitando la dispersión de los neurotransmisores liberados por las terminales nerviosas.

Cuando las células del sistema nervioso central mueren, ciertos tipos de astrocitos se ocupan de la tarea de

booksmedicos.org

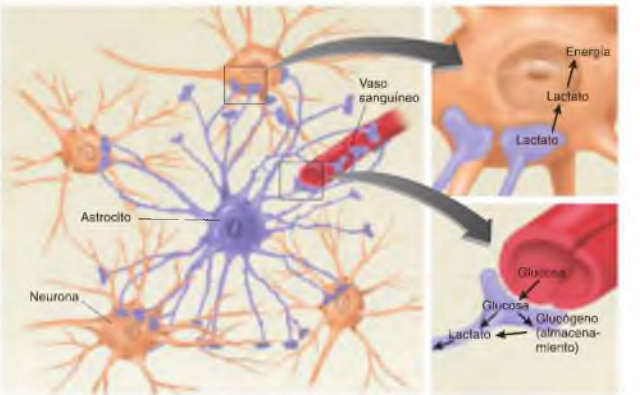


FIGURA 2.9 Estructura y situación de los astrocitos
Las prolongaciones de los astrocitos rodean capilares y neuronas del sistema nervioso central.

retirar los restos. Estas células son capaces de desplazarse por el SNC: extienden y retraen sus prolongaciones (seudópodos, o «falsos pies»), deslizándose del mismo modo que las amebas. Cuando estos astrocitos contactan con un resto de neurona muerta, se juntan a él, y por último lo rodean por completo y lo digieren. Llamamos **fagocitosis** a este proceso (*phagein,* «comer»; *kutos,* «célula»). Si hay que limpiar una cantidad importante de tejido lesionado, los astrocitos se dividirán y producirán las células nuevas necesarias para llevar a cabo esta tarea. Una vez degradado el tejido muerto, quedará un andamiaje de astrocitos para rellenar el área vacía, y un tipo especializado de astrocito formará tejido cicatricial, aislando el área.

La función principal de los **oligodendrocitos** es proporcionar soporte a las neuronas y producir la **vaina de mielina,** que aísla a la mayoría de los axones de otros (los axones muy pequeños no están mielinizados y carecen de esta vaina). La mielina, compuesta por un 80 % de lípidos y un 20 % de proteínas, es generada por los oligodendrocitos en forma de tubo que rodea el axón. Este tubo no constituye una vaina continua, sino que consiste en una serie de segmentos, de aproximadamente 1 mm de longitud cada uno, con una minúscula porción (1-2 μm) de axón no recubierto entre ellos (un *micrómetro,* abreviado μm, es la millonésima parte de un metro, o una milésima de milímetro). La porción descubierta del axón se denomina **nódulo de Ranvier,** por la persona que lo descubrió. Así pues, el axón mielinizado recuerda a una tira de cuentas alargadas. (Realmente, las cuentas son *muy* alargadas; su longitud llega a ser unas 80 veces su anchura.)

Un oligodendrocito cualquiera produce hasta 50 segmentos de mielina. Durante el desarrollo del SNC, los oligodendrocitos generan prolongaciones de una forma parecida a remos de canoa. Después, cada una de esas prolongaciones en forma de remo se enrolla múltiples veces sobre sí misma alrededor de un segmento de axón y, en el proceso, produce capas de mielina. Así, cada remo se convierte en un segmento de la vaina de mielina de un axón (véanse las ***Figuras 2.10*** y ***2.11a***).

La Dra. C., neuróloga jubilada, había padecido esclerosis múltiple durante más de dos décadas cuando falleció por un infarto de miocardio. Una tarde, 23 años atrás, e la y su esposo habían cenado en su restaurante favorito. Cuando salían, se tambaleó y casi se cayó. Su mar do bromeó: «Eh, cariño, no deberías haber bebido esa última copa de vino.» Ella sonrió ante su intento de

fagocitosis Proceso por el cual las células rodean y digieren otras células o desechos procedentes de la degeneración celular.
oligodendrocito Tipo de célula de la glía en el sistema nervioso central que forma las vainas de mielina.
vaina de mielina Cubierta que rodea los axones y los aísla, impidiendo que los mensajes se extiendan entre axones adyacentes.
nódulo de Ranvier Porción descubierta de un axón mielinizado entre oligodendrocitos o células de Schwann adyacentes.

booksmedicos.org

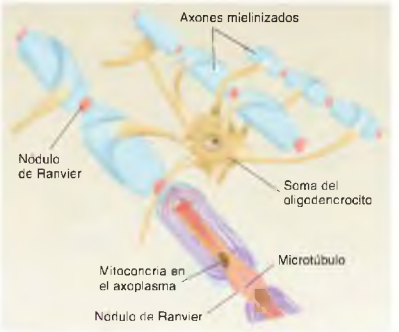


FIGURA 2.10 Oligodendrocitos
Los oligodendrocitos forman la mielina que rodea muchos axones en el sistema nervioso central. Cada célula produce un segmento de mielina para varios axones acyacentes.

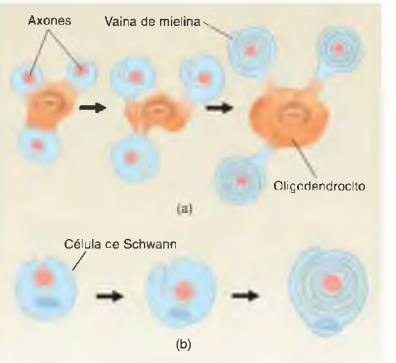


FIGURA 2.11 Formación de la mielina
Durante el desarrollo, una prolongación de un oligodendrocito, o bien toda una célula de Schwann, se enrolla múltiples veces sobre sí misma, apretándose sin dejar resquicios alrededor de un solo axón, y forma un segmento de la vaina de mielina. (a) Oligodendrocito. (b) Célula de Schwann.

hacer un chiste, pero sabía que no era eso: no eran las dos copas de vino de la cena las que habían provocado su torpeza. De repente se dio cuenta de que había estado ignorando algunos síntomas que debería haber reconocido.

Al día siguiente consultó a uno de sus compañeros, quien estuvo de acuerdo con el diagnóstico de sospecha que ella misma había establecido: los síntomas encajaban con los correspondientes a la esclerosis múltiple. Había sufrido problemas intermitentes de visión doble, a veces se sentía inestable de pie, y en ocasiones notaba hormigueos en la mano derecha. Ninguno de estos síntomas era grave, y solo duraban un poco, de modo que los ignoró, o quizás se negó a sí misma que fueran importantes.

Unas semanas después de la muerte de la Dra. C. 23 años después, un grupo de estudiantes de medicina y residentes de neurología se reunió en la sala de autopsias de la facultad de medicina. El Dr. D., neuropatólogo de la facultad, mostró una bandeja de acero inoxidable que contenía un encéfalo y una médula espinal. «Estos eran de la Dra. C.», dijo. «Hace unos años donó sus órganos a la facultad de medicina.» Todos miraron al encéfalo con más atención, sabiendo que había pertenecido a una clínica y profesora apreciada, a la que todos conocían por su reputación o en persona. El Dr. D. llevó a los congregados a un grupo de negatoscopios fijados en la pared, que mostraban varias RM. Apuntó a varios puntos blancos que aparecían en una de ellas. «Esta RM muestra claramente varias lesiones de la sustancia blanca, pero han desaparecido en la siguiente, realizada 6 meses después. Y aquí tenemos otra, pero no se mantiene en la siguiente RM. El sistema inmunitario atacó las vainas de mielina de una región concreta, y después las células glia es retiraron los restos. La RM no muestra las lesiones en ese momento, pero los axones ya no son capaces de conducir sus mensajes.»

Se puso un par de guantes quirúrgicos, tomó el encéfalo de la Dra. C. y lo cortó en varios trozos. Eligió uno de ellos. «Aquí está, ¿lo veis?» Señaló un punto de descoloración en una banda de sustancia blanca. «Esta es una placa esclerótica, un área que se nota más dura que el tejido circundante. Hay muchas de ellas, localizadas por todo el encéfalo y la médula espinal, razón por la que esta enfermedad se denomina esclerosis múltiple.» Tomó la médula espinal, la palpó con el índice y el pulgar en toda su longitud, y después paró y dijo: «Sí, noto una placa en este punto.»

El Dr. D. dejó la médula y preguntó: «¿Quién puede decirme la etiología de este trastorno?»

booksmedicos.org

Una de las estudiantes contestó. «Es una enfermedad autoinmune. El sistema inmunitario se sensibiliza a la proteína de la mielina del propio organismo y la ataca periódicamente, causando distintos síntomas neurológicos. Algunos plantean que una enfermedad vírica de la infancia provoca de algún modo que el sistema inmunitario empiece a considerar a la proteína como ajena.»

«Correcto», señaló el Dr. D. «El criterio primario para el diagnóstico de esclerosis múltiple es la presencia de síntomas neurológicos diseminados en tiempo y espacio. Los síntomas no aparecen todos a la vez y solo pueden estar causados por la lesión de varias partes distintas del sistema nervioso, lo que significa que no pueden deberse a un accidente cerebrovascular.»

Como su nombre indica, la **microglia** es el conjunto de las células gliales más pequeñas. Al igual que algunos tipos de astrocitos, funcionan como fagocitos, rodeando y degradando neuronas muertas y a punto de morir. Pero, además, sirven de representantes del sistema inmunitario en el encéfalo, protegiéndolo de microorganismos invasores. Son las responsables primarias de la reacción inflamatoria reactiva al daño cerebral.

CÉLULAS DE SCHWANN

En el sistema nervioso central, los oligodendrocitos dan soporte a los axones y producen mielina. En el sistema nervioso periférico, las **células de Schwann** realizan la misma función. La mayoría de los axones del SNP está mielinizada. La vaina de mielina se dispone en segmentos, al igual que en el SNC; cada segmento está compuesto por una sola célula de Schwann, enrollada múltiples veces alrededor del axón. En el SNC, los oligodendrocitos desarrollan varias prolongaciones en forma de remo que se enrollan alrededor de varios axones. En el SNP, una célula de Schwann forma mielina para un único de axón, y toda la célula de Schwann, no solo una parte, rodea al axón (véase la ***Figura 2.11b***).

Las células de Schwann tienen, además, otra diferencia importante respecto a sus equivalentes del SNC, los oligodendrocitos. Como vimos, un nervio consiste en un haz de muchos axones mielinizados, todos ellos recubiertos por una vaina de tejido conjuntivo resistente y elástica. Si uno de esos nervios se lesiona, las células de Schwann ayudan a la digestión de los axones muertos y aquellos a punto de morir. A continuación, las células de Schwann se disponen en una serie de cilindros que funcionan como guías para el crecimiento de los axones. Las porciones distales de los axones lesionados mueren, pero del muñón de cada axón lesionado nacen brotes, que después se diseminan en todas las direcciones. Si uno de esos brotes encuentra uno de los cilindros formados por una célula de Schwann, el brote crecerá rápidamente a lo largo del tubo (a una velocidad de hasta 3-4 mm/día), mientras que los otros brotes, no productivos, mueren. Si los extremos cortados de un nervio siguen estando situados lo suficientemente cerca uno del otro, los axones restablecerán conexiones con los músculos y los órganos sensoriales que inervaban previamente.

Por desgracia, las células gliales del SNC no son tan cooperadoras como las células de soporte del SNP. Si los axones del encéfalo o la médula espinal se lesionan, se formarán nuevos brotes, al igual que sucede en el SNP. Sin embargo, los axones en crecimiento se encuentran con el tejido cicatricial producido por los astrocitos y son incapaces de atravesar esta barrera. Aunque los brotes pudieran pasar, los axones no restablecerían las conexiones originales sin una guía similar a la constituida por las células de Schwann en el SNP. Durante el desarrollo, los axones tienen dos formas de crecimiento. La primera hace que se alarguen hasta alcanzar su objetivo, que puede estar tan lejos como el otro extremo del cerebro o de la médula espinal. Las células de Schwann proporcionan esta señal a los axones lesionados. La segunda forma hace que los axones dejen de alargarse y comiencen a producir terminales nerviosas porque han alcanzado su objetivo. Liuzzi y Lasek (1987) encontraron que, incluso si los astrocitos no producen tejido cicatricial, parecen generar una señal química que dirige a los axones en regeneración a iniciar la segunda forma de crecimiento: dejar de alargarse y empezar a producir terminales nerviosas. Así pues, la diferencia en las propiedades regeneradoras de los axones en el SNC y el SNP se debe a las diferencias en las características de las células de soporte, no a las diferencias entre axones.

Hay otra diferencia entre los oligodendrocitos del SNC y las células de Schwann del SNP: la composición química de la proteína de mielina que producen. El sistema inmunitario de una persona con esclerosis múltiple solo ataca a la proteína de mielina producida por los oligodendrocitos; por este motivo, la mielina del sistema nervioso periférico queda indemne.

Barrera hematoencefálica

Hace más de 100 años, Paul Ehrlich descubrió que, si se inyecta tinte azul en el torrente sanguíneo de un animal, todos los tejidos excepto el encéfalo y la médula espinal se tiñen de azul. Sin embargo, si se inyecta la misma sus-

◁ **microglia** Las más pequeñas de las células gliales; actúan como fagocitos y protegen al encéfalo frente a microorganismos invasores.

▷ **célula de Schwann** Célula presente en el sistema nervioso periférico que se enrolla alrededor de axones mielinizados, formando un segmento de su vaina de mielina.

booksmedicos.org

tancia en los ventrículos ocupados por líquido del encéfalo, el color azul se disemina por todo el SNC (Bradbury, 1979). Este experimento demuestra que existe una barrera entre la sangre y el líquido que rodea las células encefálicas, la **barrera hematoencefálica**.

Algunas sustancias son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, otras no. Así pues, es *selectivamente permeable* (*per,* «a través de»; *meare,* «pasar»). En la mayor parte del organismo, las células que revisten los capilares no encajan entre sí sin dejar absolutamente ningún resquicio. Entre ellas hay pequeñas oquedades que permiten el intercambio libre de la mayoría de las sustancias entre el plasma sanguíneo y el líquido presente en el exterior de los capilares que rodean las células del organismo. En el sistema nervioso central, los capilares carecen de estos huecos; por tanto, muchas sustancias no pueden salir de la sangre. Así pues, las paredes de los capilares del encéfalo forman la barrera hematoencefálica (véase la ***Figura 2.12***). Otras sustancias deben ser transportadas activamente a través de las paredes capilares mediante proteínas especiales. Por ejemplo, los transportadores de glucosa llevan al encéfalo su combustible, y otros transportadores le liberan de los productos de desecho tóxicos (Rubin y Staddon, 1999; Zlokovic, 2008).

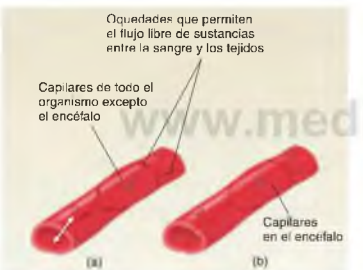


FIGURA 2.12 Barrera hematoencefálica

Esta figura muestra que (a) las células que forman las paredes de los capilares del resto del organismo fuera del encéfalo tienen oquedades que permiten el paso libre de sustancias entre la sangre y los tejidos, y (b) las células que forman las paredes de los capilares encefálicos están unidas herméticamente.

¿Cuál es la función de la barrera hematoencefálica? Como veremos, la transmisión de mensajes de un lugar a otro del encéfalo depende de un exquisito equilibrio entre las sustancias presentes dentro de las neuronas y aquellas del líquido extracelular que las rodea. Si la composición del líquido extracelular cambia, incluso ligeramente, se alterará la transmisión de esos mensajes, lo que significa que las funciones encefálicas se verán afectadas. La presencia de la barrera hematoencefálica facilita la regulación de la composición de este líquido. Además, muchos de los alimentos que ingerimos contienen sustancias químicas capaces de interferir con la transmisión de información entre neuronas. La barrera hematoencefálica impide que esas sustancias químicas lleguen al cerebro.

La barrera hematoencefálica no es uniforme por todo el sistema nervioso. En varios lugares, la barrera es relativamente permeable, permitiendo que las sustancias excluidas en otras zonas la atraviesen libremente. Por ejemplo, el **área postrema** es una parte del encéfalo que controla el vómito. La barrera hematoencefálica es mucho más débil en esta zona, lo que permite que las neuronas de esta región detecten la presencia de sustancias tóxicas en la sangre. (Una barrera alrededor del área postrema impide que las sustancias pasen de esta región al resto del encéfalo.) Un veneno que llegue el sistema circulatorio procedente del estómago puede así estimular el área postrema para poner en marcha el vómito. Con suerte, es posible expulsar el veneno del estómago antes de que cause demasiado daño.

▷ **barrera hematoencefálica** Barrera semipermeable entre la sangre y el encéfalo constituida por las células de las paredes de los capilares encefálicos.
▷ **área postrema** Región del bulbo raquídeo en la cual la barrera hematoencefálica es débil; en esta zona pueden detectarse los venenos y poner en marcha el vómito.

RESUMEN INTERMEDIO

Células del sistema nervioso

Las neuronas son las células más importantes del sistema nervioso. El sistema nervioso central (SNC) comprende el encéfalo y la médula espinal; el sistema nervioso periférico (SNP) incluye los nervios y algunos órganos sensoriales.

Las neuronas tienen cuatro partes principales: dendritas, soma (cuerpo celular), axón y terminales nerviosas. Se comunican por medio de sinapsis,

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

uniones entre las terminales nerviosas de una neurona y la membrana somática o dendrítica de otra. Cuando un potencial de acción se propaga por un axón, las terminales nerviosas de este último secretan una sustancia química que ejerce un efecto excitador o inhibidor sobre las neuronas con las que se comunica. En último término, los efectos de estas sinapsis excitadoras e inhibidoras provocan una conducta, en forma de contracciones musculares.

Las neuronas tienen citoplasma, rodeado por una membrana. En esta membrana están inmersas moléculas proteicas con funciones especiales, como detección de hormonas o neurotransmisores, y transporte de sustancias concretas al interior y al exterior de la célula. El citoplasma contiene el núcleo, en cuyo interior está la información genética; el nucléolo (situado en el núcleo), que fabrica ribosomas; ribosomas, donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas; retículo endoplásmico, que sirve de almacén de reserva y canal para transportar sustancias química a través del citoplasma; aparato de Golgi, que envuelve en membranas las sustancias que secreta la célula; lisosomas, con sus enzimas destructoras de productos de desecho; microtúbulos y otras fibras proteicas, componentes del citoesqueleto que también ayudan a transportar sustancias químicas de uno a otro lugar; y mitocondrias, donde se produce la mayoría de las reacciones químicas necesarias para que la célula obtenga energía de los nutrientes. Indicios recientes indican que solo una pequeña fracción del genoma humano está dedicada a la producción de proteínas; el resto (anteriormente denominado «ADN basura») participa en la producción de ARN no codificante, que tiene varias funciones.

Las neuronas reciben el soporte de las células gliales en el sistema nervioso central y las células de soporte del periférico. En el SNC, los astrocitos proporcionan soporte y nutrición, regulan la composición del líquido que rodea las neuronas, y retiran los desechos y forman tejido cicatricial en caso de daño tisular. La microglia son fagocitos que actúan como representantes del sistema inmunitario. Los oligodendrocitos forman la mielina, sustancia que aísla a los axones, y también dan soporte a los axones no mielinizados. En el SNP, son las células de Schwann las que proporcionan el soporte y la mielina.

En la mayoría de los órganos, las moléculas difunden libremente entre la sangre contenida dentro de los capilares que los vascularizan y el líquido extracelular que baña sus células. Las moléculas pasan a través de oquedades presentes entre las células que recubren los capilares. Las paredes de los capilares del SNC carecen de esas oquedades; en consecuencia, menos sustancias pueden entrar al encéfalo o salir de él a través de la barrera hematoencefálica.

■ CUESTIÓN PARA REFLEXIONAR

El hecho de que las mitocondrias de nuestras células fueran originalmente microorganismos que infectaron a nuestros antepasados muy remotos muestra que en la evolución participan las interacciones entre dos o más especies. Muchas especies tienen otros organismos viviendo en su interior; de hecho, las bacterias de nuestro intestino son necesarias para estar sanos. Algunos microorganismos son capaces de intercambiar información genética, de modo que las mutaciones adaptativas desarrolladas en una especie pueden ser adoptadas por otra. ¿Es posible que algunas de las características de las células de nuestro sistema nervioso fueran transmitidas por otras especies a nuestros antepasados?

Comunicación en el interior de la neurona

Esta sección se ocupa de la naturaleza de la comunicación *dentro* de una neurona, el modo en que un potencial de acción se propaga desde el cuerpo celular por todo el axón hasta las terminales nerviosas, informándolas de que liberen algún neurotransmisor. Los detalles de la transmisión sináptica (comunicación entre neuronas) se describen en la siguiente sección. Como veremos en este apartado, un potencial de acción consiste en una serie de alteraciones en la membrana del axón que permite que varias sustancias se desplacen entre el interior del axón y el líquido que lo rodea. Estos intercambios producen corrientes eléctricas. Para ver una animación interactiva de la información presentada en la siguiente sección, **Represente el potencial de acción** en **MyPsychLab**.

Comunicación neuronal: resumen

Antes de comenzar la exposición sobre el potencial de acción, volvamos hacia atrás para observar cómo pueden

booksmedicos.org

interaccionar las neuronas para producir una conducta útil. Comenzaremos estudiando un grupo simple de tres neuronas y un músculo que controlan un reflejo de retirada. En las dos figuras siguientes (y en las figuras posteriores que representan circuitos neuronales simples), se representan las neuronas multipolares de forma simplificada como estrellas de varias puntas. Los puntos de estas estrellas denotan dendritas, y solo aparecen una o dos terminales nerviosas al final del axón. La neurona sensitiva de este ejemplo detecta estímulos dolorosos. Cuando sus dendritas son estimuladas por un estímulo nocivo (como el contacto con un objeto caliente), envía mensajes por el axón hasta las terminales nerviosas, localizadas en la médula espinal. (Reconocerá a esta célula como una neurona unipolar; véase la ***Figura 2.13***.) Las terminales nerviosas de la neurona sensitiva liberan un neurotransmisor que excita la interneurona, haciendo que envíe mensajes por su axón. Las terminales nerviosas de la interneurona liberan un neurotransmisor que excita la neurona motora, que envía mensajes por su axón. El axón de la neurona motora se incorpora a un nervio y viaja hasta un músculo. Cuando las terminales nerviosas de la neurona motora liberan su neurotransmisor, las células musculares se contraen, haciendo que la mano se aleje del objeto caliente (véase de nuevo la Figura 2.13).

Hasta este punto, todas las sinapsis han tenido efectos excitadores. Ahora vamos a complicar un poco el asunto para observar el efecto de las sinapsis inhibidoras. Imaginemos que acaba de sacar una cazuela caliente del horno. Mientras empieza a andar hacia la mesa para dejarla allí, el calor comienza a penetrar las manoplas protectoras, bastante delgadas, que lleva puestas. El dolor causado por el calor activa un reflejo de retirada que tiende a hacer que deje caer la cazuela. Sin embargo, consigue sujetarla el tiempo suficiente como para llegar a la mesa y ponerla encima. ¿Qué impidió que el reflejo de retirada le hiciera dejar caer la cazuela al suelo?

El dolor por la cazuela caliente aumenta la actividad de las sinapsis excitadoras en las neuronas motoras, que tiende a provocar que la mano se aleje de la cazuela. Sin embargo, esta excitación se ve contrarrestada por una *inhibición*, generada en otro punto, el encéfalo. El encéfalo contiene circuitos neuronales que reconocen el desastre que sería dejar caer la cazuela al suelo. Estos circuitos neuronales envían información a la médula espinal para impedir que el reflejo de retirada provoque que tire la cazuela.

La Figura 2.14 muestra cómo llega esta información a la médula espinal. Como puede ver, un axón de una neurona encefálica alcanza la médula, donde sus terminales nerviosas forman sinapsis con una interneurona inhibidora. Cuando la neurona del encéfalo se activa, sus terminales nerviosas excitan esta interneurona inhibidora. La interneurona libera un neurotransmisor inhibidor, que *reduce* la actividad de la neurona motora, bloqueando el reflejo de retirada. Este circuito es un ejemplo de la competición entre dos tendencias contrapuestas: dejar caer la cazuela y seguir sujetándola (véase la ***Figura 2.14***).

Ciertamente, los reflejos son mucho más complicados que esta descripción, y los mecanismos que los inhiben resultan incluso más complejos. Y en este proceso participan miles de neuronas. Las cinco neuronas mostradas en la Figura 2.14 representan muchas otras: docenas de neuronas sensitivas detectan el objeto caliente, cientos de interneuronas resultan estimuladas por su actividad, cientos de neuronas motoras producen la contracción y miles de neuronas encefálicas deben activarse para inhibir el reflejo. Aun así, este modelo simple ofrece un resu-

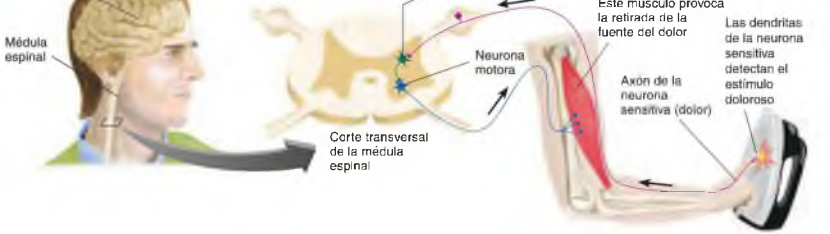


FIGURA 2.13 Reflejo de retirada

La figura representa un ejemplo sencillo de una valiosa función del sistema nervioso. El estímulo doloroso provoca que la mano se aparte de la plancha caliente.

booksmedicos.org

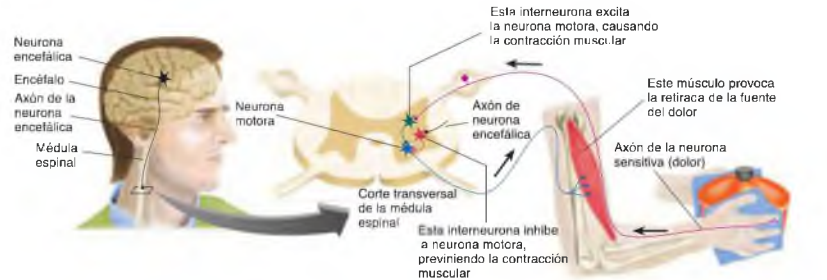


FIGURA 2.14 Función de la inhibición
Las señales inhibidoras procedentes del encéfalo son capaces de impedir que el reflejo de retirada haga que la persona deje caer la cazuela.

men del proceso de la comunicación neuronal, descrito mucho más detalladamente en próximas secciones de este mismo capítulo.

Medición de los potenciales eléctricos de los axones

Vamos a examinar las características del mensaje conducido a lo largo del axón. Para hacerlo, recogemos un axón lo suficientemente grande como para trabajar con él. Afortunadamente, la naturaleza ofrece al neurocientífico el axón gigante del calamar (¡no el axón del calamar gigante!). Este axón tiene un diámetro de 0,5 mm, aproximadamente, cientos de veces mayor que el axón más grande de los mamíferos. (Este axón enorme controla una respuesta de emergencia, la contracción súbita del manto, que rocía agua a través de un propulsor e impulsa al calamar lejos de un peligro.) Colocamos un axón gigante de calamar aislado en una placa de agua de mar, en la que puede sobrevivir 1 o 2 días.

Para medir las cargas eléctricas generadas por un axón, necesitamos un par de electrodos. Los **electrodos** son conductores eléctricos que proporcionan un camino para que la electricidad entre o salga de un medio. Uno de los electrodos es un cable simple que colocamos en el agua de mar. El otro, que empleamos para registrar el mensaje del axón, tiene que ser especial. Como incluso el axón gigante del calamar es bastante pequeño, tenemos que usar un electrodo minúsculo que registrará el potencial de membrana sin dañar el axón. Para conseguirlo, empleamos un microelectrodo.

Un **microelectrodo** es sencillamente un electrodo muy pequeño, hecho de metal o vidrio. En este caso, utilizaremos uno fabricado con un tubo de vidrio muy fino, calentado y rebajado hasta ser extremadamente fino, menos de una milésima de milímetro de diámetro. Como el cristal no conduce la electricidad, el microelectrodo se rellena con un líquido que sí la conduzca, como una solución de cloruro potásico.

Colocamos el electrodo cable en el agua de mar e insertamos el microelectrodo en el axón (véase la ***Figura 2.15a***). En cuanto lo hacemos, descubrimos que el interior del axón tiene una carga negativa respecto al exterior; la diferencia en la carga es de 70 mV (milivoltios, o milésima parte de un voltio). Así pues, el interior de la membrana es de −70 mV. Esta carga eléctrica se denomina **potencial de membrana.** El término *potencial* hace referencia a la fuente de energía almacenada, en este caso, energía eléctrica. Por ejemplo, una pila de linterna que no esté conectada a un circuito eléctrico tiene una carga *potencial* de 1,5 V entre sus extremos. Si conectamos una bombilla a los extremos, la energía potencial es transformada en energía radiante (luz) (véase la ***Figura 2.15b***). Del mismo modo, si conectamos los electrodos, (uno dentro del axón y el otro fuera) a un voltímetro muy sensible, convertiremos la energía potencial en movimiento de la aguja del medidor. Por supuesto, la energía eléctrica potencial de la membrana axónica es muy débil comparada con la correspondiente a la pila de linterna.

Como veremos, el mensaje conducido por el axón consiste en un breve cambio del potencial de mem-

electrodo Medio de conducción que puede emplearse para aplicar estímulos eléctricos o registrar potenciales eléctricos.
microelectrodo Electrodo muy fino, usado, por lo general, para registrar la actividad de neuronas aisladas.
potencial de membrana Carga eléctrica a través de una membrana celular; diferencia en el potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula.

booksmedicos.org

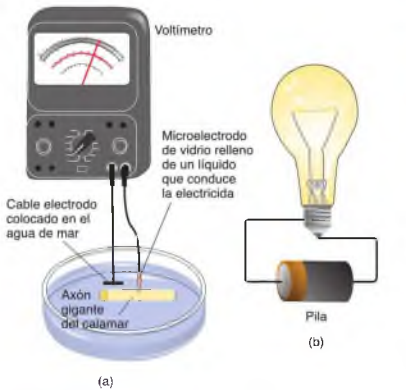


FIGURA 2.15 Medición de cargas eléctricas

La figura muestra (a) un voltímetro detectando la carga existente a través de la membrana de un axón, y (b) una bombilla detectando la carga presente a través de los terminales de una pila.

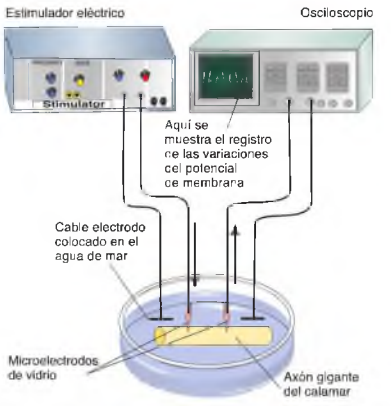


FIGURA 2.16 Estudio del axón

Esta figura muestra por qué medios puede estimularse un axón mientras se registra su potencial de membrana.

brana. Sin embargo, este cambio se produce muy rápido, demasiado como para ser capaces de verlo usando un voltímetro. Por tanto, para estudiar el mensaje emplearemos un **osciloscopio.** Este dispositivo, como el voltímetro, mide voltajes, pero también genera un registro de esos voltajes, dibujando un gráfico en función del tiempo. Estos gráficos se muestran en una pantalla, muy parecida a la de un televisor. El eje vertical representa el voltaje, y el horizontal, el tiempo, en dirección de izquierda a derecha.

Cuando insertamos el microelectrodo en el axón, el osciloscopio dibuja una línea horizontal recta a −70 mV, siempre y cuando no se altere el axón. Esta carga eléctrica a través de la membrana se denomina bastante adecuadamente **potencial de reposo.** En este punto, vamos a alterar el potencial de reposo y observar qué sucede. Para hacerlo, empleamos otro dispositivo, un estimulador eléctrico que nos permite alterar el potencial de membrana en una localización concreta (véase la ***Figura 2.16***). El estimulador puede transmitir corriente a través de otro microelectrodo que hemos insertado en el axón. Como el interior del axón es negativo, una carga positiva aplicada al interior de la membrana produce una **despolarización.** Es decir, elimina parte de la carga eléctrica presente a través de la membrana cercana al electrodo, reduciendo el potencial de membrana.

Veamos qué sucede a un axón cuando modificamos artificialmente el potencial de membrana en un punto. La Figura 2.17 muestra el gráfico dibujado por un osciloscopio que ha estado registrando los efectos de estímulos despolarizadores breves. Los gráficos de los efectos de estos estímulos individuales están sobreimpuestos en el mismo registro para poder compararlos. Aplicamos una serie de estímulos despolarizadores, comenzando por un estímulo muy débil (número 1) y aumentando gradualmente su potencia. Cada estímulo despolariza brevemente el potencial de membrana un poquito más. Por último, tras la despolarización número 4, el potencial de membrana se revierte súbitamente, de modo que el interior se transforma en *positivo* (y el exterior, en negativo). El potencial de membrana vuelve a la normalidad rápidamente, pero primero excede el potencial de reposo, convirtiéndose en **hiperpolarizado**

▷ **osciloscopio** Instrumento de laboratorio capaz de representar un gráfico del voltaje como función del tiempo en la pantalla de un tubo de rayos catódicos.
▷ **potencial de reposo** Potencial de membrana de una neurona cuando no está siendo alterada por potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores; cerca de −70 mV en el axón gigante del calamar.
▷ **despolarización** Reducción (hacia el cero) del potencial de membrana de una célula respecto a su potencial de reposo normal.
▷ **hiperpolarización** Aumento en el potencial de membrana de una célula respecto al potencial de reposo normal.

booksmedicos.org

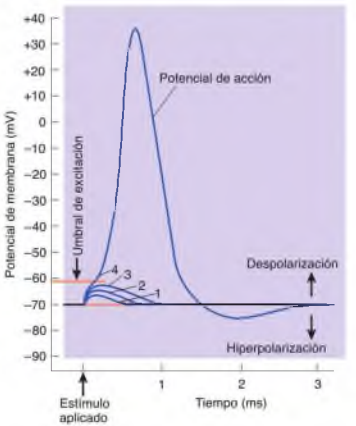


FIGURA 2.17 Potencial de acción
Estos serían los resultados observados en la pantalla del osciloscopio si se aplicaran estímulos despolarizadores de distintas intensidades al axón mostrado en la Figura 2.16.

(más polarizado de lo normal) durante un breve espacio de tiempo. Todo el proceso tarda unos 2 ms (milisegundos) (véase la ***Figura 2.17***).

Este fenómeno, una inversión muy rápida del potencial de membrana, se denomina **potencial de acción.** Constituye el mensaje transportado por el axón desde el cuerpo celular hasta las terminales nerviosas. La cuantía del voltaje que desencadena el potencial de acción (que solo se consiguió con el estímulo despolarizador número 4) se llama **umbral de excitación.**

Potencial de membrana: balance entre dos fuerzas

Para comprender qué causa la producción del potencial de membrana, debemos conocer primero los motivos de la existencia del potencial de membrana. Como veremos, esta carga eléctrica es el resultado del balance entre dos fuerzas contrapuestas: difusión y presión electrostática.

FUERZA DE DIFUSIÓN

Cuando se echa con cuidado una cucharada de azúcar en un recipiente con agua, se va al fondo. Después, el azúcar se disuelve, pero sigue estando cerca del fondo del recipiente. Tras un tiempo mucho más prolongado (varios días, probablemente), las moléculas de azúcar se distribuyen homogéneamente por todo el agua, incluso sin remover el líquido. El proceso por el que las moléculas se distribuyen homogéneamente en el medio en el que están disueltas se conoce como **difusión.**

Cuando no hay fuerzas o barreras que se lo impidan, las moléculas difundirán desde las regiones con concentración alta hacia aquellas con concentración baja. Las moléculas se mueven constantemente, y su velocidad de movimiento es proporcional a la temperatura. Solo en el cero absoluto [0 K (kelvin) = −273,15 °C] dejan de moverse al azar las moléculas. A cualquier otra temperatura, las moléculas se mueven, colisionando y desviándose en distintas direcciones, y alejando así a otras. El resultado de estas colisiones en el ejemplo anterior del azúcar y el agua es forzar a las moléculas de azúcar hacia arriba (y a las moléculas de agua hacia abajo), lejos de las regiones en las que están más concentradas.

FUERZA DE LA PRESIÓN ELECTROSTÁTICA

Cuando algunas sustancias están disueltas en agua, se dividen en dos partes, cada una con una carga eléctrica contraria. Las sustancias con esta propiedad se llaman **electrólitos;** las partículas cargadas en las que se descomponen son los **iones.** Hay dos tipos básicos de iones: los *cationes* tienen carga positiva, y los *aniones*, negativa. Por ejemplo, cuando el cloruro sódico (NaCl, sal común) se disuelve en agua, muchas de las moléculas se dividen en cationes sodio (Na^+) y aniones cloruro (Cl^-).

Como sin duda sabrá, las partículas con el mismo tipo de carga se repelen (+ repele a +, y − repele a −), pero las partículas con distinta carga se atraen (+ y − se atraen). Así pues, los aniones repelen a los aniones, los cationes repelen a los cationes, pero aniones y cationes se atraen. La fuerza ejercida por esta atracción o repulsión se denomina **presión electrostática.** Al igual que la fuerza de difusión desplaza a las moléculas de las regiones con concentración alta a las regiones con concentración baja, la presión electrostática mueve a los iones de un sitio a otro: los cationes se expulsan de las regiones con un exceso de cationes, y los aniones se ven forzados a abandonar las regiones con un exceso de aniones.

▷ **potencial de acción** Breve impulso eléctrico que constituye la base de la conducción de información a lo largo de un axón.
▷ **umbral de excitación** Valor del potencial de membrana que debe alcanzarse para que tenga lugar un potencial de acción.
difusión Movimientos de moléculas desde las regiones con alta concentración hacia las regiones con concentración baja.
electrólito Solución acuosa de un material capaz de ionizarse; en concreto, un ácido soluble, una base o una sal.
▷ **ión** Molécula cargada. Los cationes tienen carga positiva, y los aniones, negativa.
presión electrostática Fuerza de atracción entre partículas atómicas cargadas de signos opuestos o fuerza de repulsión entre partículas atómicas cargadas del mismo signo.

booksmedicos.org

IONES EN EL LÍQUIDO INTRACELULAR Y EXTRACELULAR

El líquido del interior de las células **(líquido intracelular)** y el que las rodea **(líquido extracelular)** contienen diferentes iones. Las fuerzas de difusión y presión electrostática a las que contribuyen estos iones dan lugar al potencial de membrana. Como el potencial de membrana es el resultado del balance entre las fuerzas de difusión y presiones electrostáticas, para comprender qué produce este potencial es necesario conocer la concentración de los distintos iones en los líquidos intra- y extracelular.

Hay varios iones muy importantes en estos líquidos. En esta sección comentaré cuatro de ellos: aniones orgánicos (simbolizados por A^-), iones cloruro (Cl^-), iones sodio (Na^+) e iones potasio (K^+). En latín, sodio y potasio son *natrium* y *kalium*, de ahí sus símbolos, Na y K, respectivamente. Los aniones orgánicos, proteínas y productos intermediarios de los procesos metabólicos celulares con carga negativa, solo se encuentran en el líquido intracelular. Aunque los otros tres iones están presentes en el líquido intracelular y el extracelular, K^+ se encuentra predominantemente en el intracelular, mientras que Na^+ y Cl^- están mayoritariamente en el líquido extracelular. Los tamaños de los recuadros de la Figura 2.18 indican las concentraciones relativas de estos cuatro iones (véase la ***Figura 2.18***). La forma más sencilla de recordar dónde está cada ión es conocer que el líquido que rodea nuestras células es similar al agua de mar, que consiste básicamente en una solución de sal, NaCl. Los antepasados primitivos de nuestras células vivían en el océano; así pues, el agua de mar era su líquido extracelular. Por este motivo, nuestro líquido extracelular se parece al agua marina, producido y mantenido por los mecanismos reguladores descritos en el Capítulo 12.

Vamos a estudiar los iones de la Figura 2.18, analizando las fuerzas de difusión y presión electrostática ejercidas sobre cada uno y razonando porqué cada uno se encuentra en su lugar. A^-, los aniones orgánicos, son incapaces de atravesar la membrana del axón; así pues, aunque la presencia de estos iones dentro de la célula contribuye al potencial de membrana, se sitúan donde están porque la membrana es impermeable a ellos.

El ión potasio, K^+, está concentrado dentro del axón; por este motivo, la fuerza de difusión tiende a expulsarlo fuera de la célula. Sin embargo, el exterior de la célula está cargado positivamente respecto al interior, de modo que la presión electrostática tiende a forzar a este catión hacia el interior. Así pues, las dos fuerzas contrapuestas se equilibran, y los iones potasio tienden a permanecer donde están (observe de nuevo la Figura 2.18).

El ión cloruro, Cl^-, alcanza su máxima concentración en el exterior del axón. La fuerza de difusión empuja a este ión hacia dentro de la célula. Sin embargo, como el interior del axón tiene carga negativa, la pre-

Libros.com

líquido intracelular Líquido contenido dentro de las células.
líquido extracelular Líquidos corporales presentes fuera de las células.

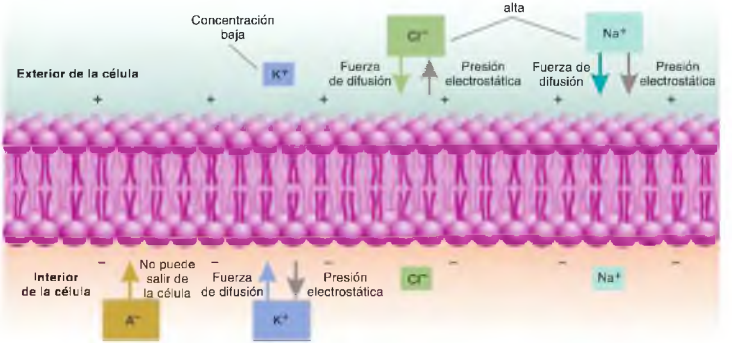


FIGURA 2.18 Control del potencial de membrana

La figura muestra la concentración relativa de algunos iones importantes en el interior y exterior de la neurona, así como las fuerzas que actúan sobre ellos.

booksmedicos.org

sión electrostática lo expulsa fuera. De nuevo, dos fuerzas contrapuestas se equilibran entre sí (analice otra vez la Figura 2.18).

El ión sodio, Na^-, también alcanza su máxima concentración en el exterior del axón, de modo que, igual que el Cl^-, es empujado hacia dentro de la célula por la fuerza de difusión. Pero, a diferencia del cloruro, el ión sodio tiene carga *positiva*. Por tanto, la presión electrostática *no* impide que el Na^+ entre en la célula; más bien, la carga negativa del interior del axón *atrae* al Na^+ (observe una vez más la Figura 2.18).

¿Cómo es posible que el Na^+ permanezca a una concentración máxima en el líquido extracelular, a pesar de que ambas fuerzas (difusión y presión electrostática) tienden a empujarlo hacia adentro? Esta es la respuesta: otra fuerza, generada por la *bomba sodio-potasio*, saca continuamente al Na^- del axón. La bomba sodio-potasio consiste en un gran número de moléculas proteicas inmersas en la membrana, alimentadas por la energía aportada por moléculas de ATP producidas por las mitocondrias. Estas moléculas, conocidas como **transportadores sodio-potasio,** intercambian Na^+ por K^+, sacando tres iones sodio por cada dos iones potasio que introducen (véase la ***Figura 2.19***).

Como la membrana no es muy permeable al Na^+, los transportadores sodio-potasio mantienen baja la concentración intracelular de Na^- con gran eficiencia. Al transportar K^+ al interior de la célula, también aumentan ligeramente la concentración intracelular de K^-. La membrana es unas 100 veces más permeable al K^+ que al Na^-, de modo que el incremento es discreto, pero,

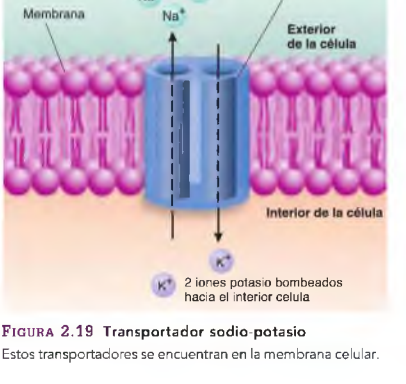


FIGURA 2.19 Transportador sodio-potasio
Estos transportadores se encuentran en la membrana celular.

como veremos cuando nos ocupemos de la inhibición neuronal en otras secciones del capítulo, es muy importante. Los transportadores que componen la bomba sodio-potasio usan una cantidad considerable de energía: hasta el 40 % de los recursos metabólicos de una neurona se emplean en su función. Las neuronas, las células musculares, la glía (de hecho, casi todas las células del organismo) tienen transportadores sodio-potasio en la membrana.

Potencial de acción

Como vimos, las fuerzas de difusión y presión electrostática tienden a introducir Na^+ en la célula. Sin embargo, la membrana no es muy permeable a este ión, y los transportadores sodio-potasio bombean continuamente Na^+ hacia afuera, manteniendo baja la concentración intracelular de Na^+. Pero imaginemos lo que sucedería si la membrana se hiciera súbitamente permeable al Na^+. Las fuerzas de difusión y presión electrostática harían que el Na^- entrara rápidamente a la célula. Este flujo repentino (hacia dentro) de iones con carga positiva cambiaría drásticamente el potencial de membrana. Ciertamente, los experimentos han demostrado que es este mecanismo el causante del potencial de acción: un breve aumento en la permeabilidad de la membrana al Na^+ (permitiendo que estos iones entren rápidamente en la célula) se sigue inmediatamente de un incremento transitorio en la permeabilidad de la membrana al K^+ (permitiendo que estos iones salgan velozmente de la célula). ¿Quién es el responsable de estos aumentos transitorios de la permeabilidad?

Vimos anteriormente que un tipo de molécula proteica inmersa en la membrana (el transportador sodio-potasio) bombea activamente iones sodio al exterior de la célula e iones potasio al interior. Otro tipo de proteína constituye una apertura que permite la entrada y salida de los iones. Estas moléculas forman **canales iónicos,** que contienen canales («poros») capaces de abrirse o cerrarse. Cuando un canal iónico está abierto, un tipo concreto de ión puede fluir a través del poro, y así entrar o salir de la célula (véase la ***Figura 2.20***). Las membranas neuronales contienen muchos miles de canales iónicos. Por ejemplo, el axón gigante del calamar tiene varios cientos de canales de sodio por cada micrómetro cuadrado de membrana. (Hay un millón de micrómetros cuadrados en un milímetro cuadrado; así pues, un trozo de membrana del tamaño de la letra minúscula «o» de este libro contendría varios cientos de millones de canales de

▷**transportador sodio-potasio** Proteína presente en la membrana de todas las células que expulsa iones sodio de la célula y transporta iones potasio a su interior.
▷**canal iónico** Molécula proteica especializada que permite que determinados iones entren o salgan de las células.

booksmedicos.org

FIGURA 2.20 Canales iónicos

Cuando los canales iónicos están abiertos, los iones pueden atravesarlos, entrando o saliendo de la célula.

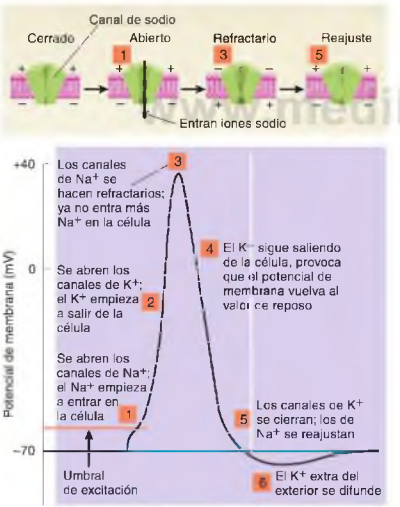


FIGURA 2.21 Movimientos de iones durante el potencial de acción

El recuadro sombreado de la parte superior muestra la apertura de los canales de sodio en el umbral de excitación, su estado refractario en el máximo de potencial de acción y su reajuste cuando el potencial de membrana vuelve a la normalidad.

sodio). Cada canal de sodio es capaz de admitir hasta 100 millones de iones por segundo cuando está abierto. Por consiguiente, la permeabilidad de una membrana a un ión concreto en un momento dado está determinada por el número de canales iónicos abiertos.

Los siguientes párrafos numerados describen los movimientos de iones a través de la membrana durante un potencial de acción. Los números de la figura se corresponden con los números de los párrafos que siguen (véase la ***Figura 2.21***).

1. En cuanto se alcanza el umbral de excitación, los canales de sodio de la membrana se abren y el Na^+ se precipita hacia el interior, propulsado por las fuerzas de difusión y presión electrostática. La apertura de estos canales está desencadenada por la reducción del potencial de membrana (despolarización); se abren en el punto en que comienza un potencial de acción, el umbral de excitación. Como estos canales se abren por las variaciones del potencial de membrana, se denominan **canales iónicos dependientes del voltaje.** La entrada de iones sodio con carga positiva produce un cambio rápido en el potencial de acción, de −70 a +40 mV.
2. La membrana del axón contiene canales de potasio dependientes del voltaje, pero estos son menos sensibles que los canales de sodio dependientes del voltaje. Es decir, requieren un grado mayor de despolarización antes de empezar a abrirse. Así pues, comienzan a abrirse más tarde que los canales de sodio.

canal iónico dependiente del voltaje Canal iónico que se abre o cierra según el valor del potencial de membrana

booksmedicos.org

3. En el mismo momento, aproximadamente, en que el potencial de acción alcanza su máximo (tarda cerca de 1 ms), los canales de sodio se hacen *refractarios:* se bloquean y no pueden volver a abrirse hasta que la membrana alcance de nuevo el potencial de reposo. En este momento, en la célula no puede entrar más Na^+.
4. En este punto, los canales de potasio dependientes del voltaje de la membrana están abiertos, permitiendo que los iones K^+ se muevan libremente a través de la membrana. Ahora, el interior del axón tiene carga *positiva,* de modo que la difusión y la presión electrostática expulsan al K^+ de la célula. Esta salida de cationes hace que el potencial de membrana retorne hacia su valor normal. Cuando lo hace, los canales de potasio empiezan a cerrarse de nuevo.
5. Una vez que el potencial de membrana vuelve a la normalidad, los canales de sodio se reajustan, de modo que otra despolarización pueda hacer que se abran otra vez.
6. La membrana realmente supera su valor de reposo (−70 mV) y solo vuelve gradualmente a la normalidad cuando los canales de potasio se cierran por fin. Por último, los transportadores sodio-potasio retiran los iones Na^+ que se filtraron y devuelven los iones K^+ que salieron.

La Figura 2.22 muestra los cambios en la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y potasio durante el potencial de acción (véase la ***Figura 2.22***).

¿Cuánto flujo iónico se produce? El aumento de la permeabilidad de la membrana al Na^+ es breve, y la difusión a lo largo de cualquier distancia apreciable lleva cierto tiempo. Así, cuando escribo que «el Na^+ entra velozmente», no quiero decir que el axoplasma quede inundado de Na^+. En el máximo del potencial de acción, una capa muy fina de líquido inmediatamente dentro del axón se llena de iones Na^+ recién llegados; esta cantidad es ciertamente suficiente para revertir el potencial de membrana. Sin embargo, no ha pasado el tiempo necesario para que estos iones llenen todo el axón. Antes de que esto pueda pasar, los canales de Na^+ se cierran y el K^+ comienza a salir.

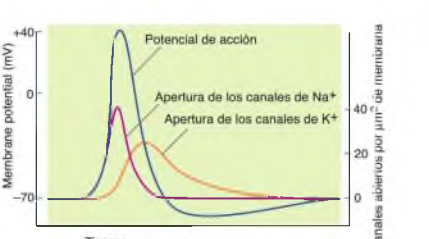


FIGURA 2.22 Permeabilidad a los iones durante el potencial de acción

El gráfico muestra los cambios en la permeabilidad de la membrana de un axón al Na^+ y K^+ durante el potencial de acción.

Los experimentos han mostrado que un potencial de acción aumenta temporalmente el número de iones Na^+ en el interior del axón gigante del calamar en un 0,0003 %. Aunque la concentración inmediatamente por dentro de la membrana es elevada, el número total de iones que entran en la célula es muy pequeño respecto al número que ya estaba allí. Esto significa que, a corto plazo, los transportadores sodio-potasio no son muy importantes. Los pocos iones Na^+ que consiguen entrar difunden al resto del axoplasma, y el ligero aumento de la concentración de Na^+ apenas es evidente. Sin embargo, los transportadores sodio-potasio son importantes *a largo plazo.* Sin la actividad de estos transportadores, la concentración de iones sodio en el axoplasma aumentaría finalmente en tal cuantía que el axón ya no podría funcionar.

Conducción del potencial de acción

Ahora que tenemos unos conocimientos básicos del potencial de reposo de la membrana y de la producción del potencial de acción, podemos ocuparnos del movimiento del mensaje por el axón, o *conducción del potencial de acción.* Para estudiar este fenómeno, de nuevo nos aprovecharemos del axón gigante del calamar. Fijamos un estimulador eléctrico a un electrodo en un extremo del axón, y colocamos electrodos de registro, unidos a osciloscopios, a distintas distancias del electrodo estimulador. A continuación, aplicamos un estímulo despolarizador al extremo del axón y desencadenamos un potencial de acción. Registramos el potencial de acción en todos los electrodos, uno tras otro. Así, observaremos que el potencial de acción es conducido por el axón. A medida que el potencial de acción se propaga, su tamaño permanece constante (véase la ***Figura 2.23***).

Este experimento establece una ley básica de la conducción axónica: la **ley del todo o nada.** Esta ley determina que un potencial de acción aparece o bien no se produce, y que, una vez desencadenado, se transmite por el axón hasta el final del mismo. Un potencial de acción siempre tiene el mismo tamaño, sin crecer ni disminuir. Y cuando un potencial de acción alcanza un punto en que el axón se ramifica, se divide, pero no

ley del todo o nada Principio por el cual, una vez desencadenado un potencial de acción en un axón, se propaga sin reducirse hasta el final de la fibra.

booksmedicos.org

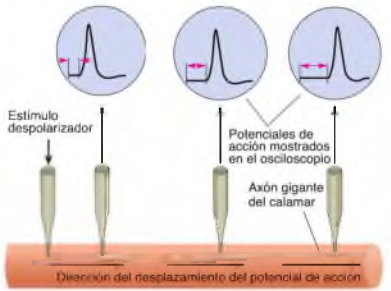


FIGURA 2.23 Conducción del potencial de acción
Cuando se desencadena un potencial de acción, su tamaño no disminuye a medida que se propaga por el axón. Es posible calcular la velocidad de conducción a partir de la demora entre el estímulo y el potencia de acción.

mengua su tamaño. Un axón transmitirá un potencial de acción en una dirección, o incluso en ambas direcciones, si comienza en la mitad de la longitud del axón. Sin embargo, como los potenciales de acción en los animales vivos comienzan en el extremo unido al soma, los axones normalmente son vías de un solo sentido.

Como sabemos, la fuerza de una contracción muscular oscila entre muy débil y muy fuerte, y la intensidad de un estímulo abarca desde apenas detectable a muy intenso. Conocemos que la aparición de potenciales de acción en los axones controla la fuerza de las contracciones musculares y representa la intensidad de un estímulo físico. Pero, si el potencial de acción sigue la ley del todo o nada, ¿cómo puede representar información que admita variaciones continuas? La respuesta es simple: un solo potencial de acción no es el elemento básico de información, sino que la información variable está representada por la *tasa de activación* de un axón (en este contexto, *activación* significa producción de potenciales de acción). Una tasa de activación elevada causa una contracción muscular fuerte, y un estímulo intenso (como la luz brillante) provoca una tasa de activación alta en los axones que inervan los ojos. Así pues, la ley del todo o nada se complementa con la **ley de tasa** (véase la ***Figura 2.24***).

Hay que recordar que todos los axones de los sistemas nerviosos de los mamíferos, excepto los más pequeños, están mielinizados; la vaina de mielina producida por los oligodendrocitos del SNC o las células de Schwann del SNP recubre segmentos de los axones. Estos segmentos están separados por porciones de axón descubiertas, los nódulos de Ranvier. La conducción de un potencial de acción en un axón mielinizado es ligeramente diferente a la del axón no mielinizado.

Las células de Schwann y los oligodendrocitos del SNC se enrollan muy ceñidos alrededor del axón, sin dejar líquido extracelular medible entre ellos y el axón. El único lugar en que un axón mielinizado contacta con el líquido extracelular es en el nódulo de Ranvier, donde el axón está descubierto. En las áreas mielinizadas no puede haber entrada de Na^+ cuando los canales de sodio se abren, porque no hay sodio extracelular. El axón conduce la alteración eléctrica debida al potencial de acción hasta el siguiente nódulo de Ranvier. La alteración se conduce pasivamente, como se transmite una señal eléctrica a través de un cable con aislamiento. La alteración empequeñece a medida que atraviesa el axón, pero sigue siendo lo suficientemente grande como para desencadenar un nuevo potencial de acción en el nódulo siguiente (esta reducción en el tamaño de la alteración se denomina *conducción decreciente*). El potencial de acción vuelve a desencadenarse, o repetirse, en cada nódulo de Ranvier, y la alteración eléctrica resultante se conduce decrecientemente a lo largo del área mielinizada hasta el nódulo siguiente. La transmisión de este mensaje, saltando de nódulo a nódulo, se llama **conducción saltatoria,** del latín *saltare,* «bailar» (véase la ***Figura 2.25***).

▷ **ley de tasa** Principio que establece que las variaciones en la intensidad de un estímulo o de otra información que se transmite en un axón están representadas por las variaciones en la tasa de activación del axón.

conducción saltatoria Conducción de los potenciales de acción por los axones mielinizados. El potencial de acción parece saltar de un nódulo de Ranvier al siguiente.

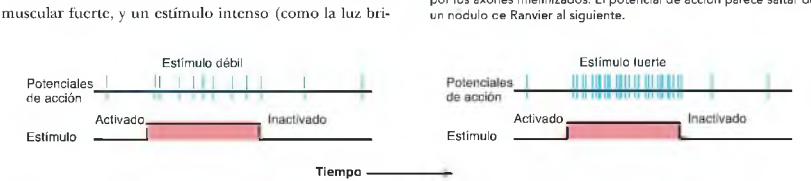


FIGURA 2.24 Ley de tasa
La potencia de un estímulo está representada por la tasa de activación del axón. El tamaño de cada potencial de acción es siempre constante.

booksmedicos.org

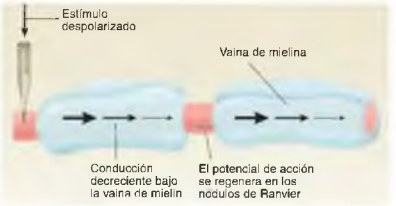


FIGURA 2.25 Conducción saltatoria
La figura muestra la propagación de un potencial de acción en un axón mielinizado.

La conducción saltatoria supone dos ventajas. La primera es económica. Los iones sodio entran en los axones durante el potencial de acción, y estos iones deben ser retirados en último término. Tiene que haber transportadores sodio-potasio a lo largo de todo el recorrido de los axones no mielinizados, porque el Na^+ entra por todas partes. Sin embargo, como el Na^+ solo puede introducirse en los axones mielinizados en los nódulos de Ranvier, entra mucho menos y, en consecuencia, hay que volver a expulsar fuera una cantidad mucho menor. Por este motivo, los axones mielinizados gastan mucha menos energía en mantener su balance de sodio.

La segunda ventaja de la mielina es la velocidad. La conducción del potencial de acción es más rápida en los axones mielinizados, porque la transmisión entre los nódulos es muy veloz. Esta mayor velocidad permite que un animal reaccione más rápido y (sin duda) piense más rápido. Una de las maneras de aumentar la velocidad de conducción es incrementar el tamaño. Como es tan grande, el axón no mielinizado del calamar, con un diámetro de 500 μm, alcanza una velocidad de conducción cercana a 35 m/s (metros por segundo). Sin embargo, un axón mielinizado de gato alcanza la misma velocidad con un diámetro de tan solo 6 μm. Los axones mielinizados más rápidos, de 20 μm de diámetro, son capaces de conducir potenciales de acción a la impresionante velocidad de 120 m/s, o 432 km/h (kilómetros por hora). A esa velocidad, la señal puede transmitirse de un extremo a otro del axón sin apenas retraso.

RESUMEN INTERMEDIO

Comunicación en el interior de la neurona

El reflejo de retirada ilustra cómo pueden conectarse las neuronas para lograr conductas útiles. El circuito responsable de este reflejo consiste en tres grupos de neuronas: sensitivas, interneuronas y motoras. El reflejo puede suprimirse cuando neuronas encefálicas activan interneuronas inhibidoras que forman sinapsis con las neuronas motoras.

El mensaje conducido por todo el axón se denomina potencial de acción. Las membranas de todas las células del organismo tienen carga eléctrica, pero solo los axones son capaces de producir potenciales de acción. El potencial de reposo de la membrana se debe a que varios iones están en concentraciones distintas en el líquido del interior celular respecto al líquido del exterior de la célula. El líquido extracelular (como el agua de mar) es abundante en Na^+ y Cl^-, y el líquido intracelular, en K^+ y varios aniones orgánicos, representados por A^-.

La membrana celular es totalmente permeable al agua, pero su permeabilidad a distintos iones (en especial, Na^+ y K^+) está regulada por canales iónicos. Cuando el potencial de membrana está en el valor de reposo (−70 mV), los canales de sodio y potasio dependientes del voltaje están cerrados. Cierta cantidad de Na^+ entra continuamente al axón, pero es rápidamente expulsada de la célula por los transportadores sodio-potasio (que también bombean potasio *adentro* del axón). Cuando un estimulador eléctrico despolariza la membrana del axón de modo que su potencial alcanza el umbral de excitación, los canales de sodio dependientes del voltaje se abren, y el Na^+ entra rápidamente en la célula, impulsado por la fuerza de difusión y la presión electrostática. La entrada de estos iones de carga positiva reduce el potencial de membrana y, ciertamente, provoca que se invierta, de modo que el interior se convierte en positivo. La apertura de los canales de sodio es temporal, vuelven a cerrarse al poco tiempo. La despolarización causada por la entrada de Na^+ activa los canales de potasio dependientes del voltaje, y el K^+ sale del axón, desplazándose a favor de su gradiente de concentración. Esta salida de K^+ lleva rápidamente al potencial de membrana de nuevo a su valor de reposo.

booksmedicos.org

Como el potencial de acción de un axón individual es un fenómeno de todo o nada, las neuronas representan la intensidad mediante su tasa de activación. El potencial de acción comienza normalmente en un extremo del axón, allí donde se une al soma. El potencial de acción se propaga continuamente a lo largo de los axones no mielinizados, permaneciendo constante su tamaño, hasta que alcanza las terminales nerviosas. (Si el axón se divide, por cada rama continúa un potencial de acción.) En los axones mielinizados, los iones solo pueden atravesar la membrana en los nódulos de Ranvier, porque el resto del axón está recubierto por mielina, que los aísla del líquido extracelular. Así pues, el potencial de acción es conducido pasivamente de un nódulo de Ranvier a otro. Cuando el mensaje eléctrico alcanza un nódulo, los canales de sodio dependientes del voltaje se abren, y se desencadena un nuevo potencial de acción. Este mecanismo ahorra una cantidad considerable de energía, porque no se necesitan transportadores sodio-potasio en las porciones mielinizadas del axón y la conducción saltatoria es más rápida.

■ CUESTIÓN PARA REFLEXIONAR

La evolución del encéfalo humano, con toda su complejidad, dependió de muchos mecanismos aparentemente triviales. Por ejemplo, ¿qué sucedería si las células no hubieran desarrollado la capacidad de producir mielina? Los axones no mielinizados deben ser muy grandes para poder transmitir potenciales de acción rápidamente. ¿Qué tamaño tendría que alcanzar el encéfalo humano si los oligodendrocitos no produjeran mielina? ¿Podría el encéfalo humano, tal y como lo conocemos, haber evolucionado sin la mielina?

Comunicación entre neuronas

Ahora que conocemos la estructura básica de las neuronas y la naturaleza del potencial de acción, es el momento de describir cómo se comunican entre sí las neuronas. Estas comunicaciones posibilitan que los circuitos de neuronas recojan información sensitiva, hagan planes y pongan en marcha conductas.

El medio de comunicación primario entre las neuronas es la *transmisión sináptica*, la transmisión de mensajes de una a otra neurona a través de la sinapsis. Como vimos, estos mensajes son portados por neurotransmisores liberados de las terminales nerviosas. Estas sustancias químicas difunden a través del espacio lleno de líquido existente entre las terminales nerviosas y las membranas de las neuronas con las que forman sinapsis. Como veremos en esta sección, los neurotransmisores producen **potenciales postsinápticos** (despolarizaciones o hiperpolarizaciones breves) que aumentan o disminuyen la tasa de activación del axón de la neurona postsináptica. Para ver una animación interactiva de la información presentada en la siguiente sección, **Represente sinapsis** en **MyPsychLab**.

Los neurotransmisores ejercen sus efectos en las células uniéndose a una región concreta de una molécula receptora denominada **lugar de unión.** Una molécula de la sustancia química encaja en el lugar de unión como una llave en su cerradura: la forma del lugar de unión y la forma de la molécula del neurotransmisor son complementarias. Una sustancia química que se une a un lugar de unión se llama **ligando,** de *ligare*, «unir». Los neurotransmisores son ligandos naturales, producidos y liberados por las neuronas. Pero otras sustancias químicas presentes en la naturaleza (sobre todo en plantas o en los venenos de animales) también pueden actuar como ligandos. Además, en el laboratorio se fabrican ligandos artificiales. Estas sustancias químicas se abordan en el Capítulo 4, dedicado a los fármacos y sus efectos.

Estructura de las sinapsis

Como ya sabe, las sinapsis son uniones entre las terminales nerviosas de los extremos de las ramas axónicas de una neurona y la membrana de otra. Puede haber sinapsis en tres lugares: dendritas, soma y otros axones. Estas sinapsis se conocen como *axodendríticas, axosomáticas,* y *axoaxónicas.* Las sinapsis axodendríticas están en la superficie lisa de la dendrita o en las **espinas dendríticas,** pequeñas protusiones que brotan de las dendritas de varios tipos de neuronas grandes en el encéfalo (véase la ***Figura 2.26***).

La Figura 2.27 representa una sinapsis. La **membrana presináptica,** situada en el extremo de la termi-

potencial postsináptico Alteraciones en el potencial de membrana de una neurona postsináptica, producidas por la liberación del neurotransmisor en la sinapsis.
lugar de unión Zona de la proteína receptora a la que se une el ligando.
ligando Sustancia química que se une al lugar de unión de un receptor.
espina dendrítica Pequeña protuberancia en la superficie de una dendrita, con la que forma una sinapsis la terminal nerviosa de otra neurona.
membrana presináptica Membrana de una terminal nerviosa situada adyacente a la membrana postsináptica; el neurotransmisor se libera a través de ella.

booksmedicos.org

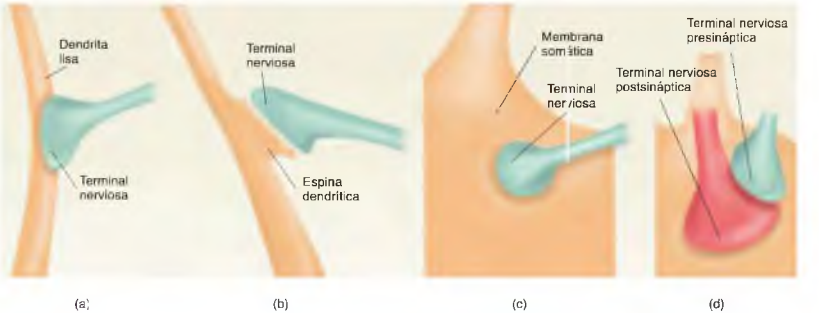


FIGURA 2.26 Tipos de sinapsis

Las sinapsis axodendríticas pueden estar en la superficie lisa de una dendrita (a) o en espinas dendríticas (b). Las sinapsis axosomáticas tienen lugar en la membrana somática (c). Las sinapsis axoaxónicas consisten en sinapsis entre dos terminales nerviosas (d).

nal nerviosa, se enfrenta a la **membrana postsináptica**, perteneciente a la neurona que recibe el mensaje (neurona *postsináptica*). Estas dos membranas están separadas por la **hendidura sináptica**, espacio de tamaño variable según la sinapsis, pero que suele tener unos 20 nm de anchura (un nanómetro, nm, es la millonésima parte de un metro). La hendidura sináptica contiene líquido extracelular, a través del cual difunde el neurotransmisor. Una red de filamentos atraviesa la hendidura sináptica y mantiene alineadas las membranas pre- y postsináptica (véase la *Figura 2.27*).

▷ **membrana postsináptica** Membrana celular situada enfrente de la terminal nerviosa en una sinapsis; membrana de la célula que recibe el mensaje.

▷ **hendidura sináptica** Espacio entre la membrana presináptica y la postsináptica.

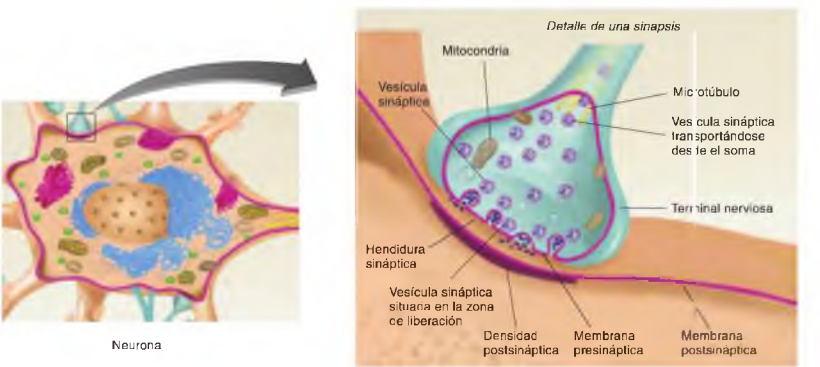


FIGURA 2.27 Componentes de la sinapsis

booksmedicos.org

Como es posible que haya observado en la Figura 2.27, en el citoplasma de la terminal nerviosa hay dos estructuras destacadas: mitocondrias y vesículas sinápticas. También apreciamos microtúbulos, responsables de transportar material entre el soma y las terminales nerviosas. La presencia de mitocondrias implica que la terminal nerviosa necesita energía para llevar a cabo sus funciones. Las **vesículas sinápticas** son objetos pequeños y redondeados con forma ovoide o esférica (el término *vesícula* significa «vejiga pequeña»). Una terminal nerviosa individual puede contener de unos cientos a casi un millón de vesículas sinápticas. Muchas terminales nerviosas tienen dos tipos de vesículas sinápticas, grandes y pequeñas. Las vesículas sinápticas pequeñas (presentes en todas las terminales nerviosas) contienen moléculas del neurotransmisor. Su número oscila entre unas docenas y varios cientos. La membrana de las vesículas sinápticas pequeñas consiste en unas 10.000 moléculas lipídicas en las que se insertan cerca de 200 moléculas de proteínas. Las *proteínas de transporte* rellenan las vesículas con el neurotransmisor, mientras que las *proteínas de tráfico* participan en la liberación del neurotransmisor y reciclaje de las vesículas. Las vesículas sinápticas alcanzan su mayor número alrededor de la parte de la membrana presináptica que mira a la hendidura sináptica, cerca de la **zona de liberación,** región desde la que se libera el neurotransmisor. En muchas terminales nerviosas observamos vesículas sinápticas diseminadas de gran tamaño y núcleo denso. Estas vesículas contienen uno de varios péptidos distintos, cuyas funciones se describirán en próximos apartados del capítulo (véanse las ***Figuras 2.27*** y ***2.28***).

Las vesículas sinápticas pequeñas son generadas en el aparato de Golgi situado en el soma y llegan a la terminal nerviosa mediante transporte axoplásmico rápido. Como veremos, algunas también se producen a partir de materiales reciclados en la terminal nerviosa. Las vesículas sinápticas grandes solo se generan en el soma y se transportan por el axoplasma hasta las terminales nerviosas.

En el microscopio electrónico, la membrana postsináptica situada bajo la terminal nerviosa parece ligeramente más gruesa y densa que la membrana de otras localizaciones. Esta densidad postsináptica está causada por la presencia de receptores (proteínas especializadas que detectan la presencia de neurotransmisores en la hendidura sináptica) y filamentos proteicos que mantienen a los receptores en su lugar (observe de nuevo las ***Figuras 2.27*** y ***2.28***).

FIGURA 2.28 Corte transversal de una sinapsis

La fotografía de microscopio electrónico muestra un corte transversal de una sinapsis. La terminal nerviosa contiene muchas vesículas sinápticas, llenas del neurotransmisor, y una sola vesícula grande de núcleo denso, ocupada por un péptido.

(Tomado de De Camilli et al., *en Synapses*, edited by W. M. Cowan, T. C. Südhof, and C. F. Stevens. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2001. Reproducido con autorización.)

Liberación del neurotransmisor

Cuando los potenciales de acción son conducidos por todo el axón (y por la totalidad de sus ramas), algo sucede dentro de todas las terminales nerviosas: varias vesículas sinápticas situadas inmediatamente por dentro de la membrana presináptica se fusionan con la membrana y a continuación se rompen, derramando su contenido en la hendidura sináptica. La Figura 2.29 muestra una porción de una unión neuromuscular de rana, la sinapsis entre una terminal nerviosa y una fibra muscular. El axón acaba de ser estimulado, y las vesículas sinápticas de la terminal nerviosa están en el proceso de liberar el neurotransmisor. Obsérvese que algunas vesículas están fusionadas con la membrana presináptica, formando una letra omega (Ω) (véase la ***Figura 2.29***).

¿Cómo hace el potencial de acción que las vesículas sinápticas liberen el neurotransmisor? El proceso comienza cuando un grupo de vesículas sinápticas «atraca» en la membrana presináptica, listas para liberar su neurotransmisor a la hendidura sináptica. El atraque se consigue cuando un grupo de moléculas proteicas se une a otras proteínas situadas en la membrana presináptica (véase la ***Figura 2.30***).

La zona de liberación de la membrana presináptica contiene canales de calcio dependientes del voltaje. Cuando la membrana dela terminal nerviosa se despolariza por la llegada de un potencial de acción, los canales de calcio se abren. Al igual que los iones sodio, los iones calcio (Ca^{2+}) alcanzan su máxima concentración

▷ **vesícula sináptica** Pequeña estructura hueca similar a una cuenta presente en las terminales nerviosas; contiene moléculas de un neurotransmisor.

▷ **zona de liberación** Región del interior de la membrana presináptica de una sinapsis a la que las vesículas sinápticas se unen y liberan su neurotransmisor en la hendidura sináptica.

booksmedicos.org

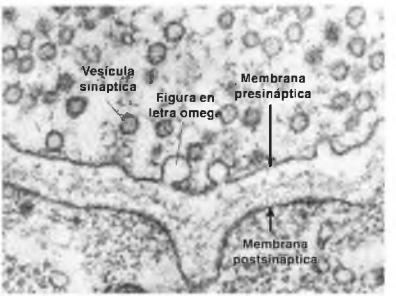


FIGURA 2.29 Corte transversal de una sinapsis

La fotografía del microscopio electrónico muestra un corte transversal de una sinapsis. Las figuras en forma de letra omega son vesículas sinápticas fusionándose con las membranas presinápticas de las terminales nerviosas que forman sinapsis con el músculo de rana.

(Tomado deHeuser, J. E., en *Society for Neuroscience Symposia, Vol. II*, edited by W. M. Cowan and J. A. Ferrendelli. Bethesda, MD: Society for Neuroscience, 1977. Reproducido con autorización.)

en el líquido extracelular. Así pues, cuando los canales de calcio dependientes del voltaje se abren, entra Ca^{2+} a la célula, propulsado por la presión electrostática y la fuerza de difusión. La entrada de Ca^{2+} es un paso esencial: si las neuronas están en una solución que no contenga iones calcio, el potencial de acción ya no causa la liberación del neurotransmisor. (Los transportadores de calcio, que operan de un modo similar a los transportadores sodio-potasio, retiran posteriormente el Ca^{2+} intracelular.)

Como veremos más adelante en este capítulo y en otros capítulos del texto, los iones calcio son muy importantes para los procesos biológicos celulares. Los iones calcio son capaces de unirse a varios tipos de proteínas, cambiando sus características. Algunos de los iones calcio que entran en la terminal nerviosa se acoplan al grupo de moléculas proteicas que une la membrana de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. Esto hace que los segmentos del grupo de proteínas se separen, produciéndose un *poro de fusión*, agujero que atraviesa ambas membranas, permitiéndoles que se fusionen conjuntamente. El proceso de fusión tarda aproximadamente 0,1 ms (observe de nuevo la ***Figura 2.30***).

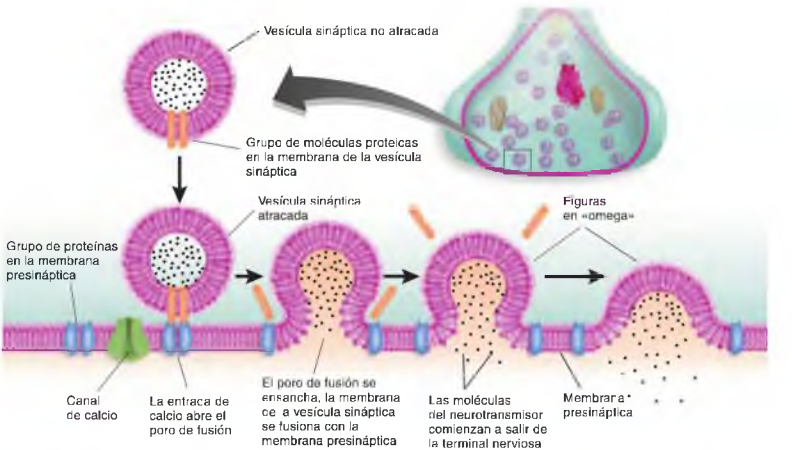


FIGURA 2.30 Liberación del neurotransmisor

Un potencial de acción abre los canales de calcio, que entran y se unen a la proteína inmersa en la membrana de las vesículas sinápticas atracadas en la zona de liberación. Los poros de fusión se abren y el neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica.

booksmedicos.org

La Figura 2.31 muestra dos microfotografías de la membrana presináptica, antes y después de la apertura de los poros de fusión. Vemos la cara de la membrana presináptica tal y como se observaría desde la membrana postsináptica. Como puede apreciar, las vesículas sinápticas están alineadas en una fila a lo largo de la zona de liberación. Las pequeñas protuberancias dispuestas en líneas a cada lado de las vesículas sinápticas son aparentemente canales de calcio dependientes del voltaje (véase la ***Figura 2.31***).

La investigación indica que hay tres grupos distintos de vesículas sinápticas (Rizzoli y Betz, 2005). Las *vesículas de liberación rápida* están atracadas en la cara interna de la membrana presináptica, listas para liberar su contenido cuando llegue un potencial de acción. Estas vesículas suman menos del 1 % del número total presente en la terminal. Las vesículas del *fondo de reciclaje* constituyen el 10-15 % del total, y las del *fondo de reserva* son el 85-90 % restante. Si el axón tiene una tasa de activación baja, solo se recurre a las vesículas de liberación rápida. Si la tasa aumenta, liberarán su contenido las vesículas del fondo de reciclaje y, por último, aquellas del fondo de reserva.

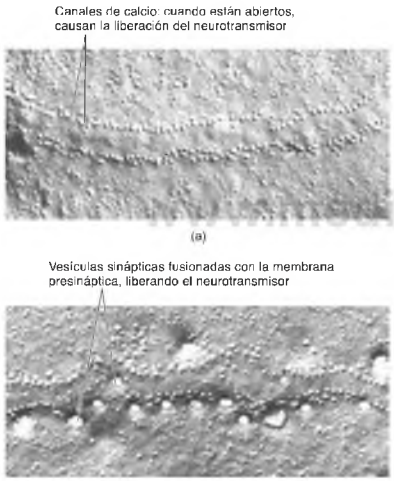


FIGURA 2.31 Liberación del neurotransmisor
Estas microfotografías muestran la liberación del neurotransmisor por parte de una terminal nerviosa que forma una sinapsis con el músculo de rana. Las imágenes son de la superficie de la zona de fusión de la terminal nerviosa. (a) Inmediatamente antes de la liberación. Las dos filas de puntos son, probablemente, canales de calcio. (b) Durante la liberación. Los círculos más grandes son agujeros de la membrana presináptica, que ponen al descubierto el contenido de las vesículas sinápticas que se han fusionado con ella.

(Tomado de Heuser, J., and Reese, T. *Journal of Cell Biology*, 1981, 88, 564-580. Reproducido con autorización.)

¿Qué le sucede a la membrana de las vesículas sinápticas una vez que se han abierto y liberado el neurotransmisor que contienen? Parece ser que muchas vesículas del fondo de liberación rápida usan un proceso conocido como *besar y salir corriendo*. Estas vesículas sinápticas liberan la mayoría o la totalidad de su neurotransmisor, el poro de fusión se cierra, y las vesículas se desprenden de la membrana presináptica y vuelven a llenarse del neurotransmisor. Otras vesículas (principalmente las del fondo de reciclaje) se fusionan y reciclan, perdiendo, por lo tanto, su identidad. Las membranas de estas vesículas se fusionan con la membrana presináptica. A continuación, unas pequeñas protuberancias de la membrana se despegan al citoplasma y se convierten en vesículas sinápticas. En las membranas de estas vesículas se insertan las proteínas apropiadas, y las vesículas se rellenan con moléculas del neurotransmisor. Las membranas de las vesículas del fondo de reserva se reciclan mediante un proceso de *endocitosis masiva* (*endocitosis* significa «proceso de entrar en una célula»). Grandes porciones de la membrana de la terminal nerviosa se pliegan hacia dentro, se rompen y entran en el citoplasma. Se forman nuevas vesículas a partir de pequeños brotes que se despegan de estas porciones de la membrana. El proceso de reciclaje lleva menos de un segundo para el fondo de liberación rápida, unos pocos segundos para el fondo de reciclaje y unos cuantos minutos para el de reserva (véase la ***Figura 2.32***).

Activación de los receptores

¿Cómo producen las moléculas del neurotransmisor una despolarización o hiperpolarización en la membrana postsináptica? Lo consiguen atravesando la hendidura sináptica y acoplándose a los lugares de unión de unas proteínas especiales situadas en la membrana postsináptica, denominadas **receptores postsinápticos.** Una vez producida la unión, los receptores postsinápticos abren **canales iónicos dependientes del neurotransmisor,** que permiten el paso de iones específicos al interior

receptor postsináptico Molécula receptora en la membrana postsináptica de una sinapsis que contiene un lugar de unión para el neurotransmisor.

canal iónico dependiente del neurotransmisor Canal iónico que se abre cuando una molécula del neurotransmisor se une a un receptor postsináptico.

booksmedicos.org

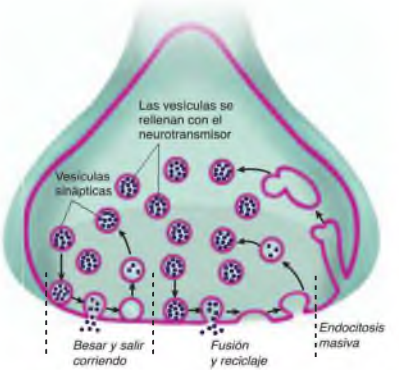


FIGURA 2.32 Reciclaje de la membrana de las vesículas sinápticas

Una vez que las vesículas sinápticas han liberado el neurotransmisor en la hendidura sináptica, sucede lo siguiente: en «besar y salir corriendo», la vesícula se fusiona con la membrana presináptica, libera el neurotransmisor, vuelve a sellarse, abandona la zona de atraque, se llena de nuevo del neurotransmisor y se mezcla con otras vesículas de la terminal nerviosa. En «fusión y reciclaje», la vesícula se fusiona completamente con la membrana postsináptica, perdiendo su identidad. La porción extra de membrana procedente de las vesículas fusionadas se desprende al citoplasma y forma vesículas, que se rellenan con el neurotransmisor. Las membranas de las vesículas del fondo de reserva se reciclan mediante un proceso de endocitosis masiva. Grandes porciones de la membrana de la terminal nerviosa se pliegan hacia dentro, se rompen y entran en el citoplasma. Se forman nuevas vesículas a partir de pequeños brotes que se desprenden de estas porciones de membrana.

o exterior de la célula. Así pues, la presencia del neurotransmisor en la hendidura sináptica permite que ciertos iones atraviesen la membrana, cambiando el potencial de membrana local.

Los neurotransmisores abren canales iónicos mediante al menos dos métodos distintos, directo e indirecto. El método directo es más sencillo, de modo que empezaremos por él. La Figura 2.33 muestra un canal iónico dependiente del neurotransmisor equipado con su propio lugar de unión. Cuando una molécula del neurotransmisor apropiado se une a él, el canal iónico se abre. El nombre formal de esta combinación de receptor/canal iónico es **receptor ionotrópico** (véase la ***Figura 2.33***).

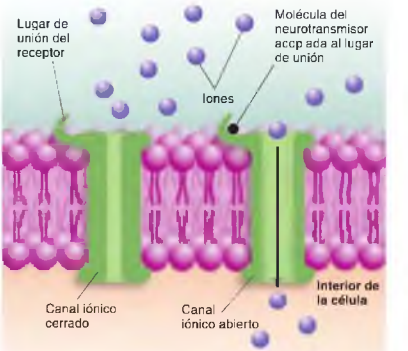


FIGURA 2.33 Receptores ionotrópicos

El canal iónico se abre cuando una molécula del neurotransmisor se acopla al lugar de unión. La representación es esquemática con el fin de que resulte más clara; realmente, las moléculas del neurotransmisor son mucho más grandes que los iones.

booksmedicos.org

Los receptores ionotrópicos se descubrieron por primera vez en el órgano que produce la corriente eléctrica del *Torpedo*, la raya eléctrica, que contiene un gran número de ellos. (La raya eléctrica es un pez capaz de generar una potente corriente eléctrica, no un arma de *La guerra de las galaxias*.) Estos receptores, sensibles a un neurotransmisor denominado *acetilcolina*, contienen canales de sodio. Cuando los canales están abiertos, entran iones sodio en la célula y despolarizan la membrana.

El método indirecto es más complicado. Algunos receptores no abren canales iónicos directamente, sino que ponen en marcha una cadena de reacciones químicas. Estos receptores se llaman **receptores metabotrópicos,** porque activan procesos que exigen el gasto de energía metabólica por parte de la célula. Los receptores metabotrópicos están situados muy cerca de otra proteína unida a la membrana, la **proteína G.** Cuando una molécula del neuro-

receptor ionotrópico Receptor que contiene un lugar de unión para un neurotransmisor y un canal iónico que se abre cuando una molécula del neurotransmisor se acopla al lugar de unión.

receptor metabotrópico Receptor que contiene un lugar de unión para un neurotransmisor; activa una enzima que pone en marcha una serie de procesos que abren un canal iónico en otra zona de la membrana celular cuando una molécula del neurotransmisor se acopla al lugar de unión.

proteína G Proteína acoplada a un receptor metabotrópico; transmite mensajes a otras moléculas cuando un ligando se une al receptor y lo activa.

booksmedicos.org

transmisor se acopla al receptor, este activa una proteína G sita en la cara interna de la membrana al lado del receptor. Al activarse, la proteína G activa, a su vez, una enzima que estimula la producción de una sustancia química denominada **segundo mensajero** (el primero es el neurotransmisor). Las moléculas del segundo mensajero se desplazan por el citoplasma, uniéndose a canales iónicos cercanos y causando su apertura. Comparado con los potenciales postsinápticos producidos por los receptores ionotrópicos, los generados por los metabotrópicos tardan más en comenzar y son más duraderos (véase la ***Figura 2.34***).

El primer segundo mensajero descubierto fue el *AMP cíclico*, un compuesto sintetizado a partir del ATP. Desde entonces se han descubierto otros cuantos. Como veremos en próximos capítulos, los segundos mensajeros son muy importantes en la comunicación sináptica y no sináptica. Y hacen algo más que abrir canales iónicos. Por ejemplo, pueden desplazarse al núcleo o a otras regiones de la neurona y poner en marcha cambios bioquímicos que afectan a las funciones de la célula. Incluso son capaces de activar o inactivar ciertos genes, iniciando o acabando así la producción de determinadas proteínas.

Potenciales postsinápticos

Como mencionamos previamente, los potenciales postsinápticos pueden ser despolarizadores (excitadores) o hiperpolarizadores (inhibidores). Lo que determina la naturaleza del potencial postsináptico en una sinapsis dada no es el propio neurotransmisor, sino las características de los receptores postsinápticos, en concreto, *el tipo particular de canal iónico que abren.*

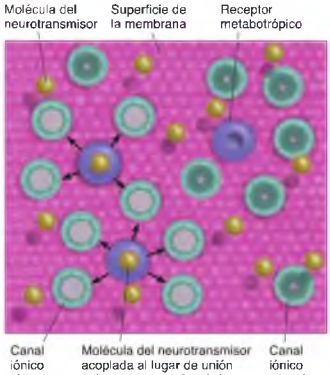


FIGURA 2.34 Receptores metabotrópicos
Cuando una molécula del neurotransmisor se une a receptor, una proteína G activa una enzima, que produce un segundo mensajero (representado por flechas negras) que, a su vez, abre canales iónicos cercanos.

Como muestra la Figura 2.35, en la membrana postsináptica hay cuatro tipos principales de canales iónicos dependientes del neurotransmisor: sodio (Na^+), potasio (K^-), cloruro (Cl^-) y calcio (Ca^{2+}). Aunque la figura solo ilustra canales iónicos activados directamente (ionotrópicos), hay que tener en cuenta que muchos canales iónicos se activan indirectamente, a través de receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G.

El canal de sodio dependiente del neurotransmisor es el origen más importante de potenciales postsinápticos excitadores. Como vimos, los transportadores sodio-potasio mantienen al sodio fuera de la célula, esperando que las fuerzas de difusión y presión electrostática lo impulsen adentro. Obviamente, cuando los canales de sodio se abren, el resultado es una despolarización, un **potencial postsináptico excitador (PPSE)** (véase la ***Figura 2.35a***). También planteamos que los transportadores sodio-potasio mantienen un pequeño excedente de iones potasio dentro de la célula. Si se abren los canales de potasio, parte de estos cationes seguirán este gradiente y saldrán de la célula. Como el K^- tiene carga positiva, su salida hiperpolarizará la membrana, produciéndose un **potencial postsináptico inhibidor (PPSI)** (véase la ***Figura 2.35b***). En muchas sinapsis, los neurotransmisores inhibidores abren los canales de cloruro, en vez de (o además de) los canales de potasio. El efecto de la apertura de los canales de cloruro depende del potencial de membrana de la neurona. Si la membrana está en el potencial de reposo, no pasa nada, porque (como vimos anteriormente) las fuerzas de difusión y presión electrostática se equilibran perfectamente para el ión cloruro. Sin embargo, si el potencial de membrana ya ha sido despolarizado por la actividad de sinapsis excitadoras localizadas en las proximidades, entonces la apertura de los canales de cloruro permitirá que entre Cl^- en la célula. La entrada de aniones devolverá al potencial de membrana a su situación de reposo normal. Así pues, la apertura de los canales de cloruro sirve para neutralizar los PPSE (véase la ***Figura 2.35c***).

▷ **segundo mensajero** Producto químico generado cuando una proteína G activa una enzima; transporta una señal que resulta en la apertura del canal iónico o provoca que se produzcan otros procesos en la célula.

▷ **potencial postsináptico excitador (PPSE)** Despolarización excitadora de la membrana postsináptica de una sinapsis causada por la liberación de un neurotransmisor por parte de la terminal nerviosa.

▷ **potencial postsináptico inhibidor (PPSI)** Hiperpolarización inhibidora de la membrana postsináptica de una sinapsis causada por la liberación de un neurotransmisor por parte de la terminal nerviosa.

booksmedicos.org

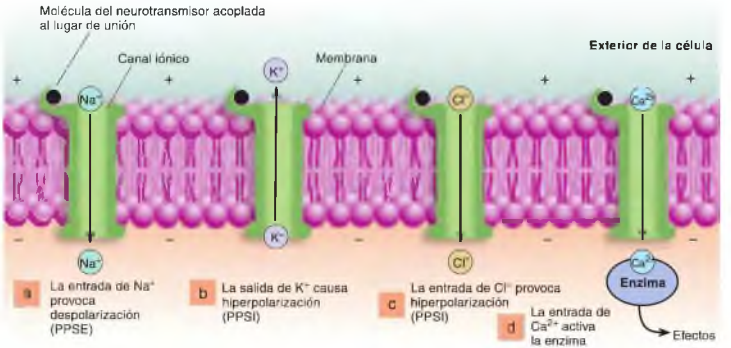


FIGURA 2.35 Movimientos de iones en los potenciales postsinápticos

El cuarto tipo de canal iónico dependiente del neurotransmisor es el canal de calcio. Los iones calcio (Ca^{2+}), de carga positiva y más concentrados fuera de la célula, actúan como los iones sodio; es decir, la apertura de los canales de calcio despolariza la membrana, produciendo PPSE. Pero el calcio hace algo más. Como vimos en apartados anteriores del capítulo, la entrada de calcio a la terminal nerviosa desencadena la migración de las vesículas sinápticas y la liberación del neurotransmisor. En las dendritas de la célula postsináptica, el calcio se une a enzimas especiales y las activa. Estas enzimas tienen varios efectos, como la producción de cambios bioquímicos y estructurales en la neurona postsináptica. Como veremos en el Capítulo 13, una de las formas en que el aprendizaje afecta a las conexiones entre neuronas supone cambios en las espinas dendríticas iniciados por la apertura de los canales de calcio (véase la ***Figura 2.35d***).

Finalización de los potenciales postsinápticos

Los potenciales postsinápticos son despolarizaciones o hiperpolarizaciones breves debidas a la activación de los receptores postsinápticos por las moléculas de un neurotransmisor. Su duración se mantiene corta por dos mecanismos: recaptación e inactivación enzimática.

Los potenciales postsinápticos producidos por la mayoría de los neurotransmisores se acaban por **recaptación.** Este proceso consiste simplemente en una retirada del neurotransmisor de la vesícula sináptica extremadamente rápida, realizada por la propia terminal nerviosa. El neurotransmisor no vuelve en las vesículas que se desprenden de la membrana en la terminal nerviosa. En vez de esto, la membrana contiene moléculas transportadoras especiales que aprovechan las reservas energéticas de la célula para trasladar las moléculas del neurotransmisor directamente al citoplasma desde la hendidura sináptica, del mismo modo que los transportadores sodio-potasio movilizan Na^+ y K^+ a través de la membrana. Cuando llega un potencial de acción, la terminal nerviosa libera una pequeña cantidad de neurotransmisor a la hendidura sináptica y, a continuación, lo capta de nuevo, permitiendo al receptor postsináptico tan solo una breve exposición al neurotransmisor (véase la ***Figura 2.36***).

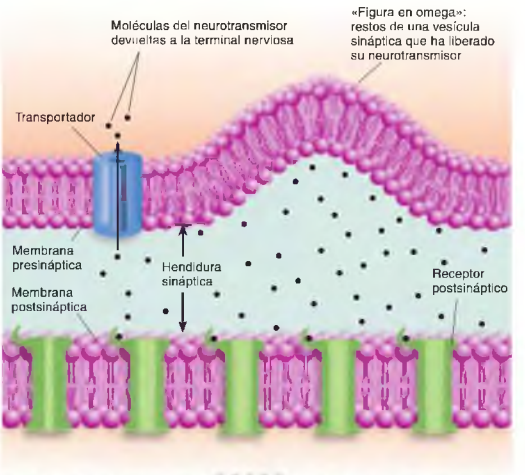
La **desactivación enzimática** se lleva a cabo por una enzima que destruye las moléculas del neurotransmisor. Los potenciales postsinápticos se terminan de esta manera para la **acetilcolina (ACh)** y los neurotransmisores peptídicos. La transmisión en las sinapsis de las fibras musculares y en algunas sinapsis entre neuronas del sistema nervioso central está mediada por ACh. Los potenciales postsinápticos producidos por la ACh son muy breves, porque la membrana postsináptica de estas

recaptación Reentraca a través de la membrana del neurotransmisor que acaba de ser liberado por una terminal nerviosa, poniendo así punto final al potencial postsináptico.

desactivación enzimática Destrucción de un neurotransmisor tras su liberación por parte de una enzima; por ejemplo, degradación de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa.

acetilcolina (ACh) Neurotransmisor presente en el encéfalo, la médula espinal y parte del sistema nervioso periférico; responsable de la contracción muscular.

booksmedicos.org



www.medilibros.com

FIGURA 2.36 Recaptación
Las moléculas de un neurotransmisor que había sido liberado a la hendidura sináptica se transportan de nuevo a la terminal nerviosa.

sinapsis contiene una enzima llamada **acetilcolinesterasa (AChE).** La AChE destruye ACh dividiéndola en sus componentes, colina y acetato. Como ninguna de estas sustancias es capaz de activar los receptores postsinápticos, el potencial postsináptico termina en cuanto se degradan las moléculas de ACh. La AChE es un destructor de ACh extremadamente potente: una molécula de AChE desmantela más de 5.000 moléculas de ACh por segundo.

Recordemos que Kathryn, la mujer presentada en el caso clínico que abre este capítulo, sufría una debilidad muscular progresiva. Como descubrió la neuróloga, Kathryn tenía *miastenia grave*. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1672 por Thomas Willis, un médico inglés. El término significa literalmente «debilidad muscular grave». No es un trastorno muy frecuente, pero la mayoría de los expertos cree que muchos casos leves se quedan sin diagnosticar.

En 1934, la Dra. Mary Walker observó que los síntomas de la miastenia grave recordaban los efectos del curare, un veneno que bloquea la transmisión neuronal en las sinapsis musculares. Un fármaco llamado *fisostigmina*, que desactiva la acetilcolinesterasa, sirve de antídoto para el envenenamiento por curare. Como acabamos de ver, la AChE es una enzima que destruye ACh y acaba con el potencial postsináptico que el neurotransmisor produce. Al desactivar la AChE, la fisostigmina aumenta y prolonga enormemente los efectos de la ACh en la membrana postsináptica. Así pues, aumenta la potencia de la transmisión sináptica en las sinapsis musculares y revierte los efectos del curare. (El Capítulo 4 contiene más información sobre el curare y la fisostigmina.)

La Dra. Walker planteó que si la fisostigmina revertía los efectos del envenenamiento por curare, quizás también revertería los síntomas de la miastenia grave. Lo probó y funcionó en unos minutos. Tiempo después, las empresas farmacéuticas descubrieron fármacos que podían tomarse por vía oral y producían efectos más duraderos. Actualmente, se usa un fármaco inyectable para establecer el diagnóstico (como en el caso de Kathryn) y un fármaco oral para tratarla. No se ha encontrado aún un tratamiento curativo para la miastenia grave, por desgracia.

acetilcolinesterasa (AChE) Enzima que destruye la acetilcolina poco después de ser liberada por las terminales nerviosas, finalizando así el potencial postsináptico.

booksmedicos.org

Al igual que la esclerosis múltiple, la miastenia grave es una enfermedad autoinmune. Por algún motivo, el sistema inmunitario se sensibiliza a la proteína que conforma los receptores de acetilcolina. Los receptores de ACh nuevos son destruidos por el sistema inmunitario casi a la misma velocidad en que se producen.

Efectos de los potenciales postsinápticos: integración neuronal

Hemos estudiado la interconexión de neuronas mediante sinapsis, cómo los potenciales de acción desencadenan la liberación de neurotransmisores y la génesis de los potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores por estas sustancias. Los potenciales postsinápticos excitadores aumentan la probabilidad de que la neurona postsináptica se active; los potenciales postsinápticos inhibidores disminuyen esta probabilidad (recuerde que «activación» hace referencia a la producción de un potencial de acción). Así pues, la tasa de activación de un axón está determinada por la actividad relativa de las sinapsis excitadoras e inhibidoras en el soma y las dendritas de esa célula. Si no hay sinapsis excitadoras activas, o cuando la actividad de las sinapsis inhibidoras es especialmente alta, esa tasa podría aproximarse a cero.

Echemos un vistazo a los elementos de este proceso. Para ver una animación interactiva de la información presentada en el resto del capítulo, **Represente potenciales postsinápticos** en **MyPsychLab**.

La interacción de los efectos de las sinapsis excitadoras e inhibidoras en una neurona concreta se denomina **integración neuronal** (integración significa «constituir un todo», en el sentido de combinar dos o más funciones). La Figura 2.37 ilustra los efectos de las sinapsis excitadoras e inhibidoras sobre una neurona postsináptica. El primer dibujo muestra lo que sucede cuando varias sinapsis excitadoras se activan. La liberación del neurotransmisor produce PPSE despolarizadores en las dendritas de la neurona. Estos PPSE (representados en rojo) se transmiten entonces por las dendritas, atravesando el soma, hasta el cono del axón situado en la base del mismo. Si la despolarización es aún lo suficientemente potente cuando alcanza este punto, el axón se activará (véase la ***Figura 2.37a***).

Ahora pasemos a considerar lo que sucedería si, al mismo tiempo, las sinapsis inhibidoras también se activaran. Los potenciales postsinápticos inhibidores son hiperpolarizadores: alejan al potencial de membrana del umbral de excitación. Por este motivo, tienden a cancelar los efectos de los potenciales postsinápticos excitadores (véase la ***Figura 2.37b***).

integración neuronal Proceso por el que los potenciales postsinápticos inhibidores y excitadores se combinan y controlan la tasa de activación de una neurona.

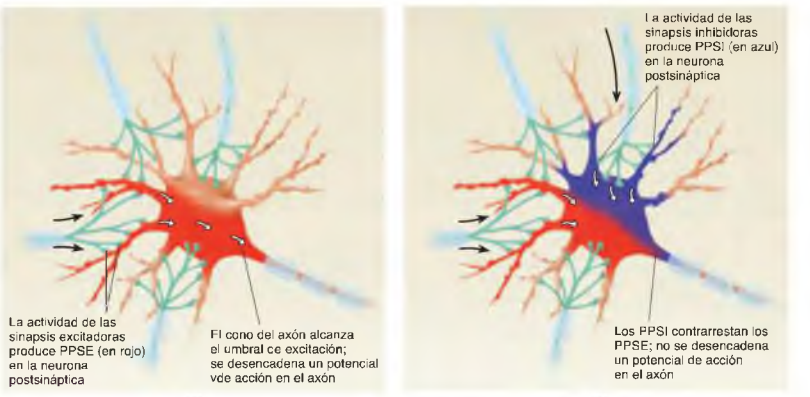


FIGURA 2.37 Integración neuronal

(a) Si varias sinapsis excitadoras están activas al mismo tiempo, los PPSE que producen (representados en color rojo) se suman a medida que se propagan por el axón, y el axón se activa. (b) Si varias sinapsis inhibidoras están activas a la vez, los PPSI que producen (en color azul) reducen el tamaño de los PPSE e impiden que el axón se active.

booksmedicos.org

La tasa de activación de una neurona está controlada por la actividad relativa de las sinapsis activadoras e inhibidoras de sus dendritas y soma. Si la actividad de las sinapsis excitadoras aumenta, la tasa de activación se incrementará. Si la actividad de las sinapsis inhibidoras es mayor, la tasa de activación disminuirá.

Hay que tener en cuenta que la inhibición *neuronal* (es decir, un potencial postsináptico inhibidor) no siempre se traduce en inhibición *conductual*. Por ejemplo, imaginemos que un grupo de neuronas inhibe un movimiento determinado. Si estas neuronas son inhibidas, ya no suprimirán la conducta. Por este motivo, la inhibición la las neuronas inhibidoras hace más probable la aparición de la conducta. Por supuesto, ocurre lo mismo en el caso de la excitación neuronal. La *excitación* de neuronas que *inhiben* una conducta suprime esa conducta. Por ejemplo, cuando soñamos, se activa un grupo particular de neuronas inhibidoras en el encéfalo que impiden que nos levantemos y actuemos los sueños. (Como veremos en el Capítulo 9, si estas neuronas se lesionan, las personas *actuarán* sus sueños.) Las neuronas son elementos de circuitos complejos; sin conocer los detalles de estos circuitos, no es posible predecir los efectos de la excitación o inhibición de un grupo de neuronas sobre la conducta del organismo.

Autorreceptores

Los receptores postsinápticos detectan la presencia de un neurotransmisor en la hendidura sináptica y ponen en marcha potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores. Pero la membrana postsináptica no es la única localización de receptores que reaccionan ante los neurotransmisores. Muchas neuronas también tienen receptores que responden a los neurotransmisores que *ellas mismas liberan,* denominados **autorreceptores.**

Los autorreceptores pueden situarse en la membrana de cualquier parte de la célula, pero en este apartado solo tendremos en cuenta los localizados en la terminal nerviosa. En la mayoría de los casos, estos autorreceptores no controlan canales iónicos. Así pues, cuando son estimulados por una molécula del neurotransmisor, los autorreceptores no producen cambios en el potencial de membrana de la terminal nerviosa, sino que regulan procesos internos, como la síntesis y liberación del neurotransmisor. (Como quizás haya deducido, los autorreceptores son metabotrópicos; el control que ejercen sobre estos procesos lo consiguen mediante proteínas G y segundos mensajeros.) En la mayoría de los casos, los efectos de la activación de autorreceptores son inhibidores; es decir, la presencia del neurotransmisor en el líquido extracelular en las proximidades de la neurona causa un descenso en la tasa de síntesis o liberación del neurotransmisor. La mayoría de los investigadores cree que los autorreceptores son parte de un sistema regulador que controla la cantidad de neurotransmisor liberada. Si se libera demasiado, los autorreceptores inhiben la producción y liberación; si no se libera lo suficiente, las tasas de producción y liberación aumentan.

Otros tipos de sinapsis

Hasta este punto, el análisis de la actividad sináptica se ha referido únicamente a los efectos de la excitación o inhibición postsináptica. Estos efectos tienen lugar en sinapsis axosomáticas y axodendríticas. Las sinapsis axoaxónicas funcionan de forma diferente. No contribuyen directamente a la integración neuronal, sino que alteran la cantidad de neurotransmisor liberado por las terminales nerviosas del axón postsináptico. Pueden producir una modulación presináptica: inhibición presináptica o facilitación presináptica.

Como sabe, la liberación de un neurotransmisor por parte de una terminal nerviosa está iniciada por un potencial de acción. Normalmente, una terminal nerviosa concreta libera una cantidad fija de neurotransmisor cada vez que llega un potencial de acción. Sin embargo, la liberación del neurotransmisor puede estar modulada por la actividad de las sinapsis axoaxónicas. Si la actividad de la sinapsis axoaxónica reduce la liberación del neurotransmisor, el efecto se denomina **inhibición presináptica.** Si aumenta la liberación, se llama **facilitación presináptica** (véase la ***Figura 2.38***). Por cierto, como veremos en el Capítulo 4, el compuesto activo de la marihuana ejerce su efecto en el cerebro uniéndose a receptores presinápticos.

Muchas neuronas muy pequeñas tienen prolongaciones extremadamente cortas y aparentemente carecen de axones. Estas neuronas forman *sinapsis dendrodendríticas,* o sinapsis entre dendritas. Como estas neuronas no tienen prolongaciones axónicas largas, no transmiten información de un lugar a otro del encéfalo. La mayoría de los investigadores piensa que realizan funciones reguladoras, quizás ayudando a organizar la actividad de grupos de neuronas. Como estas neuronas son tan pequeñas, resulta difícil estudiarlas; por este motivo, apenas se conoce su función.

Algunas neuronas de mayor tamaño forman también sinapsis dendrodendríticas. Parte de estas sinapsis es química, lo que se pone de manifiesto por la presencia de vesículas sinápticas en una de las dendritas yuxta-

autorreceptor Molécula receptora situada en una neurona que responde al neurotransmisor liberado por esa misma neurona.

inhibición presináptica Acción de una terminal nerviosa presináptica en una sinapsis axoaxónica; reduce la cantidad del neurotransmisor liberado por la terminal nerviosa postsináptica.

facilitación presináptica Acción de una terminal nerviosa presináptica en una sinapsis axoaxónica; aumenta la cantidad del neurotransmisor liberado por la terminal nerviosa postsináptica.

booksmedicos.org

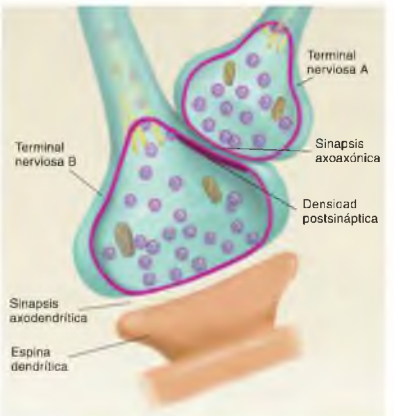


FIGURA 2.38 Sinapsis axoaxónica
La actividad de la terminal nerviosa A puede aumentar o disminuir la cantidad de neurotransmisor liberado por la terminal B.

www.medi

puestas y un engrosamiento postsináptico en la membrana de la otra. Otras sinapsis son *eléctricas;* las membranas se juntan y casi contactan, formando una **unión intercelular comunicante.** Las membranas situadas a ambos lados de una unión de este tipo contienen canales que permiten a los iones difundir de una célula a la otra. Así pues, las variaciones en el potencial de membrana de una neurona inducen cambios en la membrana de la otra (véase la ***Figura 2.39***). Aunque la mayoría de las uniones intercelulares comunicantes en las sinapsis de vertebrados son dendrodendríticas, también las hay axosomáticas y axodendríticas. Las uniones intercelulares comunicantes son frecuentes en los invertebrados; desconocemos su función en el sistema nervioso de los vertebrados.

Comunicación química no sináptica

Los neurotransmisores son liberados por las terminales nerviosas de las neuronas y se unen a receptores en la membrana de otra célula situada muy cerca. La comunicación en cada sinapsis es privada. Los **neuromoduladores** son sustancias químicas liberadas por las neuronas que cubren mayores distancias y logran una dispersión más amplia que los neurotransmisores. La mayoría de los neuromoduladores son **péptidos,** cadenas de aminoácidos ligados entre sí por uniones químicas llamadas *enlaces peptídicos* (de ahí proviene su nombre). Los neuromoduladores son secretados en mayor cantidad y difunden en distancias más largas, modulando la actividad de muchas neuronas en una porción concreta del encéfalo. Por ejemplo, los neuromoduladores influyen en estados conductuales globales, como la vigilancia, el miedo y la sensibilidad al dolor. El Capítulo 4 se ocupa de los neurotransmisores y neuromoduladores más importantes.

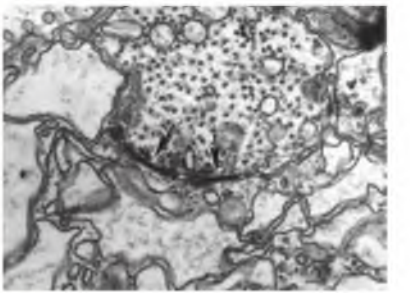


FIGURA 2.39 Unión intercelular comunicante
Las uniones intercelulares comunicantes permiten el acoplamiento eléctrico directo entre las membranas de neuronas adyacentes.
(Tomado deBennett, M. V. L., and Pappas, G. D. *The Journal of Neuroscience,* 1983, 3, 748-761. Reproducido con autorización.)

Las **hormonas** son secretadas por células de las **glándulas endocrinas** (del griego *endo-,* «dentro de», y *krinein,* «secretar») o por células situadas en distintos órganos, como el estómago, el intestino, el riñón y el encéfalo. Las células que secretan hormonas liberan estas sustancias químicas al líquido extracelular. Posteriormente, las hormonas se distribuyen al resto del organismo a través del torrente sanguíneo. Las hormonas influyen en la actividad de aquellas células (neuro-

▷ **unión intercelular comunicante** Tipo especial de unión entre células que permite su comunicación directa por medio del acoplamiento eléctrico.
neuromodulador Sustancia secretada naturalmente que funciona como un neurotransmisor excepto en que no está restringida a la hendidura sináptica, sino que difunde por el líquido extracelular.
péptido Cadena de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. La mayoría de los neuromoduladores y algunas hormonas son péptidos.
hormona Sustancia química liberada por las glándulas endocrinas que ejerce sus efectos sobre células diana de otros órganos.
glándula endocrina Glándula que libera sus secreciones al líquido extracelular que rodea los capilares, y de ahí al torrente sanguíneo.

booksmedicos.org

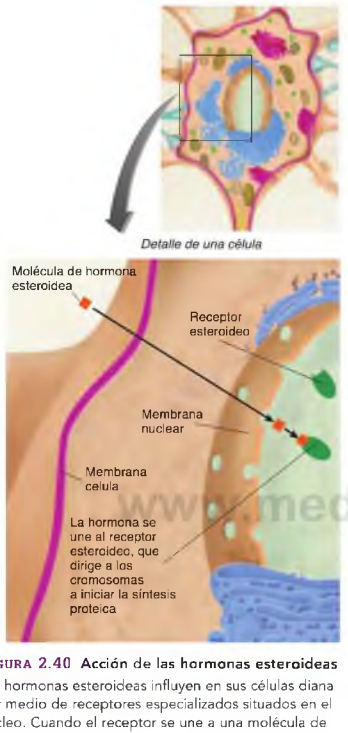


FIGURA 2.40 **Acción de las hormonas esteroideas**
Las hormonas esteroideas influyen en sus células diana por medio de receptores especializados situados en el núcleo. Cuando el receptor se une a una molécula de hormona esteroidea, provoca que los mecanismos genéticos inicien la síntesis de proteínas.

nas incluidas) que tienen receptores especializados en la superficie de la membrana o dentro del núcleo. Las células que poseen receptores para una hormona determinada se denominan **células diana** de esa hormona; solo estas células responden a su presencia. Muchas neuronas contienen receptores hormonales, y las hormonas son capaces de influir en la conducta estimulando los receptores y cambiando la actividad de estas neuronas. Por ejemplo, una hormona sexual, la testosterona, aumenta la agresividad de la mayoría de los mamíferos del sexo masculino.

Las hormonas peptídicas ejercen sus efectos en las células diana estimulando receptores metabotrópicos situados en la membrana. El segundo mensajero generado se desplaza al núcleo de la célula, donde pone en marcha cambios en los procesos fisiológicos celulares. Las hormonas **esteroideas** consisten en moléculas liposolubles muy pequeñas (*esteroide* proviene del griego *stereos*, «sólido», y del latín *oleum*, «aceite». Se sintetizan a partir del colesterol). Ejemplos de hormonas esteroideas son las hormonas sexuales secretadas por ovarios y testículos y las producidas por la corteza suprarrenal. Como las hormonas esteroideas son solubles en los lípidos, atraviesan fácilmente la membrana celular. Llegan al núcleo, donde se unen a receptores allí situados. Los receptores, estimulados por la hormona, dirigen entonces la maquinaria de la célula para variar su producción de proteínas (véase la ***Figura 2.40***).

En los últimos años, los investigadores han descubierto que existen receptores esteroideos en las terminales nerviosas y alrededor de la membrana postsináptica de algunas neuronas. Estos receptores esteroideos influyen en la transmisión sináptica, y lo hacen rápidamente. Aún no conocemos exactamente cómo funcionan.

▷**célula diana** Tipo de célula afectada directamente por una hormona o b en otra señal química.
▷**esteroide** Sustancia química de bajo peso molecular, derivada del colesterol. Las hormonas esteroideas influyen en sus células diana uniéndose a receptores situados dentro del núcleo.

RESUMEN INTERMEDIO

Comunicación entre las neuronas

Las sinapsis consisten en uniones entre las terminales nerviosas de una neurona y la membrana de otra neurona, una célula muscular o una célula glandular. Cuando se propaga un potencial de acción por un axón, las terminales nerviosas de su extremo liberan un neurotransmisor, sustancia química que produce despolarizaciones (PPSE) o hiperpolarizaciones (PPSI) de la membrana postsináptica. La tasa de activación del axón de la neurona postsináptica está determinada por la actividad relativa de las sinapsis excitadoras e inhibidoras en la membrana de sus

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

dendritas y soma, fenómeno conocido como *integración neuronal*.

Las terminales sinápticas contienen vesículas sinápticas. La mayoría de las terminales contienen vesículas de dos tamaños; las más pequeñas son más abundantes en la zona de liberación de la membrana presináptica. Cuando un potencial de acción se transmite por el axón, la despolarización abre canales de calcio dependientes del voltaje, que permiten la entrada de Ca^{2+}. Los iones calcio se unen a los grupos de moléculas proteicas en las membranas de vesículas sinápticas atracadas en la zona de liberación. Los grupos de proteínas se separan, haciendo que las vesículas se rompan y liberen el neurotransmisor. Las vesículas en el fondo de liberación rápida «besan» brevemente el interior de la membrana presináptica, liberan su contenido y, a continuación, se separan para volver a rellenarse. Las del fondo de reciclaje y de reserva se fusionan completamente con la membrana presináptica y pierden su identidad. La membrana extra formada por estas vesículas se despega al citoplasma y se recicla en la producción de nuevas vesículas.

La activación de los receptores postsinápticos por parte de las moléculas de un neurotransmisor provoca la apertura de canales iónicos dependientes del neurotransmisor, resultando en potenciales postsinápticos. Los receptores ionotrópicos contienen canales iónicos, que se abren directamente cuando un ligando se acopla al lugar de unión. Los receptores metabotrópicos están ligados a proteínas G, que, si están activadas, abren canales iónicos, habitualmente mediante la producción de una sustancia química denominada segundo mensajero.

La naturaleza del potencial postsináptico depende del tipo de canal iónico abierto por los receptores postsinápticos en una sinapsis concreta. Cuando entra Na^+ en la célula, se producen potenciales postsinápticos excitadores. Los potenciales postsinápticos inhibidores resultan de la salida de K^+ o la entrada de Cl^-. La entrada de Ca^{2+} produce PPSF, pero, lo que resulta aún más importante, activa enzimas especiales que causan cambios fisiológicos en la célula postsináptica implicados en el aprendizaje.

Los potenciales postsinápticos suelen ser muy breves. Su fin se produce de dos maneras. La acetilcolina es inactivada por la enzima acetilcolinesterasa, y los péptidos son destruidos por distintas enzimas. Los transportadores situados en la membrana presináptica retiran las moléculas de los demás neurotransmisores de la hendidura sináptica. Este proceso de rescate se denomina recaptación.

La membrana presináptica, al igual que la postsináptica, contiene receptores que detectan la presencia de un neurotransmisor. Los receptores presinápticos, también llamados autorreceptores, vigilan la cantidad de neurotransmisor que libera la neurona y aparentemente regulan la cantidad sintetizada y liberada.

Las sinapsis axosomáticas y axodendríticas no son los únicos tipos presentes en el sistema nervioso. Las sinapsis axoaxónicas reducen o bien aumentan la cantidad del neurotransmisor liberado por la terminal nerviosa postsináptica, produciendo inhibición o facilitación presinápticas. También hay sinapsis dendrodendríticas, pero desconocemos su función en la comunicación neuronal.

La transmisión química no sináptica es similar a la sináptica. Neuromoduladores peptídicos y hormonas activan receptores peptídicos metabotrópicos situados en la membrana; ejercen sus efectos mediante la producción de segundos mensajeros. Las hormonas esteroideas entran en el núcleo, donde se unen a receptores capaces de alterar la síntesis de proteínas que regulan los procesos fisiológicos de la célula. Estas hormonas también se unen a receptores localizados en otros puntos de la célula, pero sus funciones son menos conocidas.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Por qué la transmisión sináptica supone la liberación de sustancias químicas? El acoplamiento eléctrico directo de las hormonas es mucho más simple, así que ¿por qué nuestras neuronas no lo usan más extensamente? (Una fracción minúscula de las conexiones sinápticas del encéfalo humano sí emplea el acoplamiento eléctrico.) Habitualmente, la naturaleza utiliza el medio más simple posible para lograr un fin determinado, de modo que la transmisión química debe tener ciertas ventajas. ¿Cuáles cree que son?
2. Consideremos el control del reflejo de retirada ilustrado en la Figura 2.14. ¿Podría diseñar un circuito con sinapsis eléctricas que consiguiera los mismos fines?

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

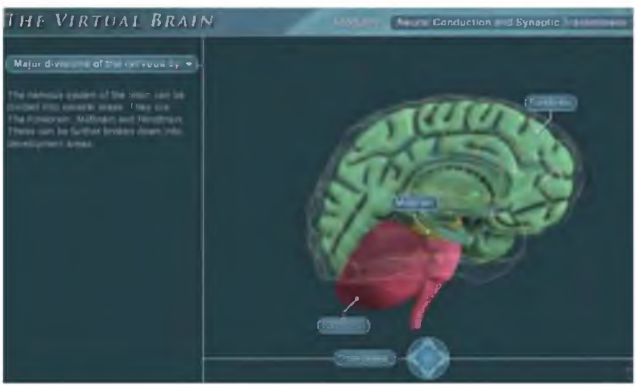
Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Nombre y describa las partes de una neurona, y explique sus funciones.
2. Describa las células de soporte del sistema nervioso central y del periférico, y explique la barrera hematoencefálica.
3. Describa brevemente la comunicación nerviosa en un reflejo simple y su inhibición por parte de mecanismos encefálicos.
4. Describa la medición del potencial de acción y explique el equilibrio dinámico responsable del potencial de membrana.
5. Describa la función de los canales iónicos en los potenciales de acción y explique la ley del todo o nada y la ley de tasa.
6. Describa la estructura de la sinapsis, liberación del neurotransmisor y activación de los receptores postsinápticos.
7. Describa los potenciales postsinápticos: movimientos iónicos que los producen, procesos que ponen fin a os mismos y su integración.
8. Describa la regulación de los efectos de los neurotransmisores por parte de los autorreceptores, a inhib ción y facilitación presináptica, y la comunicación no sináptica.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ ECONDUCCIÓN NEURONAL Y TRANSMISIÓN NERVIOSA

Para que el sistema nervioso funcione con normalidad, sus partes deben comunicarse entre sí. El módulo **Conducción neuronal y transmisión sináptica** del cerebro virtual muestra las distintas partes del sistema nervioso, que se comunican mediante los mecanismos descritos en este capítulo.



booksmedicos.org

capítulo

3

Estructura del sistema nervioso

Sumario

- **Características básicas del sistema nervioso**
  - Perspectiva general
  - Meninges
  - Sistema ventricular y producción del LCR
  - ***Resumen intermedio***
- **Sistema nervioso central**
  - Desarrollo del sistema nervioso central
  - Prosencéfalo
  - Mesencéfalo
  - Romboencéfalo
  - Médula espinal
  - ***Resumen intermedio***
- **Sistema nervioso periférico**
  - Nervios espinales
  - Pares craneales
  - Sistema nervioso autónomo
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Ryan B., universitario de primer año, había padecido crisis epilépticas ocasionalmente desde la infancia. Llevaba muchos años tomando fármacos para las convulsiones, pero últimamente la medicación no resultaba útil: la frecuencia de las crisis estaba aumentando. El neurólogo aumentó la dosis de los fármacos, pero las convulsiones persistieron y el medicamento hacía que Ryan tuviera dificultades para concentrarse en sus estudios. Le daba miedo pensar que tal vez tuviera que abandonarlos.

Concertó una cita con el neurólogo y le preguntó si existía otro fármaco que pudiera funcionar mejor sin afectar a su capacidad de concentración. «No», contestó el neurólogo, «estás tomando el mejor fármaco existente hoy en día. Pero me gustaría derivarte al Dr. L., neurocirujano de la facultad de medicina. Creo que podrías ser un buen candidato a cirugía de la epilepsia».

Ryan sufría un trastorno por crisis focales. La causa de sus problemas se ubicaba en una región localizada de su cerebro que contenía tejido cicatricial. Periódicamente, esta región irritaba las áreas circundantes, desencadenando convulsiones epilépticas: activación violenta y mantenida de las neuronas cerebrales, que da lugar a alteraciones cognitivas y, en ocasiones, a movimientos descontrolados. El foco de Ryan se debía, probablemente, al daño cerebral que sufrió al nacer. El Dr. L. pidió algunas pruebas que señalaron que el foco epiléptico estaba localizado en el lado izquierdo del encéfalo, en una región conocida como lóbulo temporal medial.

A Ryan le sorprendió saber que estaría despierto durante la operación. De hecho, se le pediría la información necesaria para que el cirujano extirpara la región encefálica, incluyendo el foco epiléptico. Como es normal, estaba nervioso cuando le llevaban al quirófano, pero una vez que el anestesista inyectó algo en la vía venosa, Ryan se relajó y se dijo: «Esto no va ser tan malo.»

El Dr. L. hizo unas marcas en el cuero cabelludo, previamente rasurado, y a continuación inyectó varias dosis de un anestésico local. Después practicó una incisión en el cuero cabelludo e inyectó más anestésico. Por último, retiró un trozo de cráneo usando un taladro y una sierra. Posteriormente cortó y plegó la gruesa membrana que recubre el encéfalo, exponiendo su superficie.

Cuando se extirpa un foco epiléptico, el cirujano aspira a retirar todo el tejido anómalo, dejando indemne el tejido encefálico que realiza funciones importantes, como la comprensión y la producción del lenguaje. Por este motivo, el Dr. L. empezó a estimular diversas partes del encéfalo para determinar qué regiones podía extirpar con seguridad. Con este fin, colocó una sonda de metal sobre la superficie del encéfalo de Ryan y apretó un pedal que descargaba una pequeña corriente eléctrica. La estimulación altera los patrones de activación de las neuronas situadas cerca de la sonda, impidiendo que lleven a cabo sus funciones habituales. El Dr. L. descubrió que la estimulación de áreas del lóbulo temporal alteraba la capacidad de Ryan de entender lo que él y sus colaboradores estaban diciendo. Cuando extirpó la parte del encéfalo que contenía el foco epiléptico, tuvo mucho cuidado de no dañar esas regiones.

La operación fue un éxito. Ryan continuó tomando la medicación, pero en una dosis mucho menor. Las convulsiones desaparecieron y le resultaba más fácil concentrarse en clase. Yo conocí a Ryan durante su tercer año, cuando eligió uno de mis cursos. Un día describí a los alumnos la cirugía de la epilepsia, y cuando terminó la clase se acercó y me contó su experiencia. Obtuvo la tercera nota más alta de la clase.

El objetivo de la investigación en neurociencia es conocer cómo funciona el encéfalo. Para comprender los resultados de esta investigación, debe estar familiarizado con la estructura básica del sistema nervioso. Hemos intentado que el número de términos introducido en este capítulo sea el mínimo posible (pero, como comprobará, ese mínimo sigue siendo aún un número bastante considerable). Con el marco conceptual que obtendrá de la lectura de este capítulo, y con el material que ofrece MyPsychLab, no debería tener problemas para el aprendizaje de las nociones presentadas en los siguientes capítulos.

Características básicas del sistema nervioso

Antes de comenzar con la descripción del sistema nervioso, me gustaría abordar los términos empleados para describirlo. La anatomía macroscópica del encéfalo se describió hace mucho tiempo, y todo aquello que podía ser observado sin la ayuda de un microscopio recibió su correspondiente denominación. Los primeros anatomistas nombraron la mayoría de las estructuras encefálicas según su parecido a objetos cotidianos: amígdala, «objeto

booksmedicos.org

en forma de almendra»; hipocampo, «caballito de mar»; *genu*, «rodilla»; córtex, «corteza», asimilable a la corteza de los árboles; *pons*, «puente (nombre latino de la protuberancia)»; *uncus*, «gancho», son solo algunos ejemplos. En este libro traduciré los términos anatómicos a medida que los presente, porque la traducción hace que estas palabras sean más fáciles de recordar. Por ejemplo, saber que *córtex* significa «corteza» (como la de los árboles) ayuda a recordar que esta es la capa externa del encéfalo.

Cuando describimos las características de una estructura tan compleja como el encéfalo, tenemos que usar términos indicadores de dirección. Las direcciones en el sistema nervioso se asignan habitualmenteen relación con el **neuroeje,** una línea imaginaria que recorre el sistema nervioso central, desde el extremo inferior de la médula espinal hasta la parte delantera del encéfalo. Para simplificar, hemos elegido un animal cuyo neuroeje es recto. La Figura 3.1 muestra un caimán y dos personas. Este caimán está dispuesto sin duda de forma lineal; podemos dibujar una línea recta que comienza entre los ojos y sigue por el centro de su médula espinal (véase la *Figura 3.1*). El extremo delantero es **anterior** y la cola es **posterior.** También se usan los términos **rostral** (hacia la parte delantera de la boca) y **caudal** (hacia la cola), especialmente para referirse al encéfalo. La parte superior de la cabeza y el lomo pertenecen a la superficie **dorsal,** mientras que la superficie **ventral** (delantera) mira al suelo. (*Dorsum* significa «dorso» y *ventrum* quiere decir «vientre».) Estas direcciones son ligeramente más complejas en las personas; como nos mantenemos de pie, el neuroeje se dobla, de modo que la parte superior de la cabeza es perpendicular al dorso. También se utilizan los

neuroeje Línea imaginaria dibujada a través del centro de todo el sistema nervioso central, desde la parte inferior de la médula espinal hasta la parte delantera del prosencéfalo.

anterior Respecto al sistema nervioso central, localizado cerca o hacia la cabeza.

posterior Respecto al sistema nervioso central, situado cerca o hacia la cola.

rostral «Hacia el pico»; respecto al sistema nervioso central, en una dirección a lo largo del neuroeje hacia la parte delantera de la cara.

caudal «Hacia la cola»; respecto al sistema nervioso central, a lo largo del neuroeje en una dirección que se aleja de la parte delantera de la cara.

dorsal «Hacia el dorso»; respecto al sistema nervioso central, en una dirección perpendicular al neuroeje hacia la parte superior de la cabeza o el dorso.

ventral «Hacia el vientre»; respecto al sistema nervioso central, en una dirección perpendicular al neuroeje hacia la parte inferior del cráneo o la superficie delantera del cuerpo.

www.medilibros.com

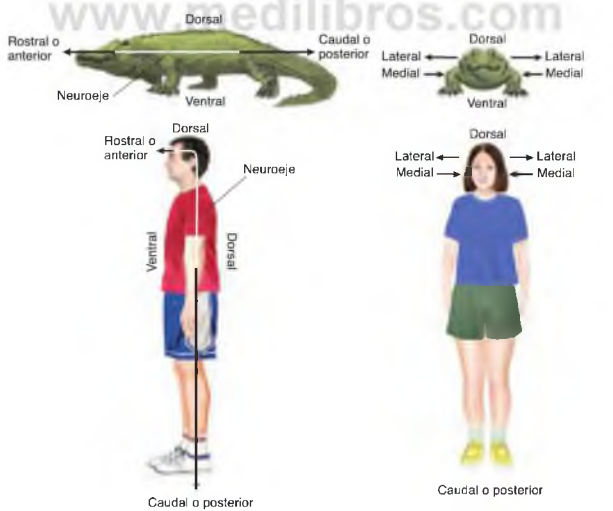


FIGURA 3.1 Imágenes de caimán y humanos
Estas vistas laterales y frontales muestran los términos usados para denotar direcciones anatómicas.

booksmedicos.org

términos *superior* e *inferior*. En lo relativo al encéfalo, *superior* significa «encima», e *inferior*, «debajo». Por ejemplo, los *tubérculoscuadrigéminos superiores* están situados por encima de los *tubérculos cuadrigéminos inferiores*. Las vistas frontales del caimán y la persona ilustran los términos **lateral** y **medial:** hacia el lado y hacia el centro, respectivamente (vuelva a observar la ***Figura 3.1***).

Otras dos referencias útiles son los términos *ipsilateral* y *contralateral*. **Ipsilateral** hace referencia a estructuras situadas en el mismo lado del cuerpo. Si decimos que el bulbo olfativo envía axones al hemisferio *ipsilateral*, esto significa que el bulbo olfativo izquierdo envía axones al hemisferio izquierdo, y el bulbo olfativo derecho, al hemisferio derecho. **Contralateral** se refiere a estructuras en el lado contrario del cuerpo. Si decimos que una región concreta de la corteza cerebral izquierda controla los movimientos de la mano *contralateral*, ello significa que esa región controla los movimientos de la mano derecha.

Para observar el interior del sistema nervioso, tenemos que seccionarlo. Con el fin de referir la información relativa a nuestros hallazgos, establecemos cortes según un patrón estándar. La Figura 3.2 muestra un sistema nervioso humano. Podemos cortar el sistema nervioso de tres formas:

1. Transversalmente, como si cortáramos un salchichón, obteniendo **cortes transversales** (también denominados **cortes frontales** cuando se trata del encéfalo).
2. En paralelo al suelo, para lograr **cortes horizontales.**
3. En perpendicular al suelo y en paralelo al neuroeje, con lo que obtenemos **cortes sagitales.** El **plano sagital medio** divide el encéfalo en dos mitades simétricas. El corte sagital de la Figura 3.2 está hecho a través del plano sagital medio.

▷ **lateral** Hacia el lado del cuerpo, alejándose de la línea media.
▷ **medial** Hacia la parte media del cuerpo, alejándose del lado.
▷ **ipsilateral** Localizado en el mismo lado del cuerpo.
▷ **contralateral** Situado en el lado contrario del cuerpo.
▷ **corte transversal** Relativo al sistema nervioso central, corte realizado en ángulo recto respecto al neuroeje.
▷ **corte frontal** Corte a través del encéfalo paralelo a la frente.
▷ **corte horizontal** Corte a través del encéfalo paralelo al suelo.
▷ **corte sagital** Corte a través del encéfalo paralelo al neuroeje y perpendicular al suelo.
▷ **plano sagital medio** Plano a través del neuroeje perpendicular al suelo; divide el encéfalo en dos mitades simétricas.

www.medilibros.com

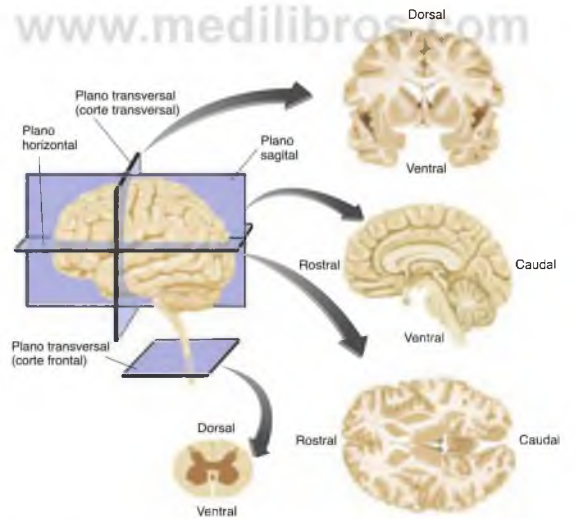


FIGURA 3.2 Cortes y planos del encéfalo
Esta figura muestra los planos de corte en el sistema nervioso central humano.

booksmedicos.org

Hay que tener en cuenta que, por nuestra postura erecta, los cortes transversales de la médula espinal son paralelos al suelo (véase la ***Figura 3.2***).

Perspectiva general

El sistema nervioso está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, que constituyen el *sistema nervioso central (SNC)*, y por los pares craneales, los nervios espinales y los ganglios periféricos, que forman el *sistema nervioso periférico (SNP)*. El SNC está alojado en el interior de estructuras óseas: el cráneo recubre el encéfalo, y la columna vertebral, la médula espinal (véase la ***Tabla 3.1***).

La Figura 3.3 muestra las relaciones del encéfalo y la médula espinal con el resto del organismo. No se preocupe por los nombres desconocidos de esta figura; posteriormente describiremos esas estructuras (véase la ***Figura 3.3***). El encéfalo es una enorme masa de neuronas, glía y otras células de soporte. Se trata del órgano más protegido del cuerpo, alojado en el interior del cráneo, óseo y duro, y flotando en el líquido cefalorraquídeo. Al encéfalo llega una cantidad importante de sangre, y la barrera hematoencefálica lo protege químicamente.

El encéfalo recibe cerca del 20 % del flujo sanguíneo cardíaco y lo hace de manera constante. Otras partes del organismo, como los músculos esqueléticos o el sistema digestivo, reciben una cantidad variable de sangre, acorde a sus necesidades, en relación con el aporte de otras regiones. En cualquier caso, el encéfalo siempre recibe su parte. Solo es capaz de almacenar una pequeña cantidad del material que utiliza como combustible (básicamente, glucosa) y no puede extraer energía cuando carece temporalmente de oxígeno, cosa que sí pueden hacer los músculos. Por ello es esencial mantener un aporte continuo de sangre. Una interrupción de 1 segundo en el flujo sanguíneo encefálico implica el gasto de buena parte del oxígeno disuelto; una interrupción de 6 segundos provoca pérdida del conocimiento. Las lesiones permanentes comienzan en pocos minutos.

Meninges

Todo el sistema nervioso (encéfalo, médula espinal, pares craneales, nervios espinales y ganglios periféricos) está recubierto por un tejido conjuntivo resistente. Las vainas protectoras situadas alrededor del encéfalo y la médula espinal se denominan **meninges** (del griego *meninx*, «membrana»). Las meninges son tres capas, mostradas en la Figura 3.3. La capa externa es gruesa, resistente y flexible, pero inelástica. Su nombre, **duramadre,** significa eso mismo, «madre dura». La capa media de las meninges, la **aracnoides,** se llama así por el aspecto de telaraña de las *trabéculas aracnoideas* que protruyen de ella (del griego *aracna*, que significa «araña»; *trabécula* quiere decir «camino»). La aracnoides, blanda y esponjosa, está situada por debajo de la duramadre. Unida estrechamente al encéfalo y la médula espinal, y siguiendo las circunvoluciones de la superficie, encontramos la **piamadre** («madre pía»). Los vasos sanguíneos más pequeños del encéfalo y la médula están dentro de esta membrana. Entre piamadre y aracnoides hay un hueco denominado **espacio subaracnoideo.** Este espacio contiene un líquido llamado **líquido cefalorraquídeo (LCR)** (observe de nuevo la ***Figura 3.3***).

El sistema nervioso periférico (SNP) está recubierto por dos capas de meninges. La capa media (aracnoides), con su LCR asociado, solo recubre el encéfalo y la médula espinal. Fuera del sistema nervioso central, las capas externa e interna (duramadre y piamadre) se fusionan y forman una vaina que rodea los nervios espinales, los pares craneales y los ganglios periféricos.

En la primera edición de este libro, escribí que desconocía por qué las capas externa e interna de las meninges se conocían como «madres». Recibí una carta de los historiadores médicos del Department of Anatomy de la UCLA que explicaba el nombre (a veces, es útil confesar la propia ignorancia). Un médico persa del siglo X, Ali ibn Abbas, empleó la palabra árabe *al umm* para denotar las meninges. El término significa literalmente «madre», pero se usaba para designar cualquier material de envoltura, porque el idioma árabe carecía de un término específico para la palabra *membrana*. La resistente membrana externa se llamó *al umm al djafiya*, y la blanda interna, *al umm al rigiga*. Cuando los escritos de Ali ibn Abbas se tradujeron al

TABLA 3.1 Divisiones principales del sistema nervioso

Sistema nervioso central (SNC)	Sistema nervioso periférico (SNP)
Encéfalo	Nervios
Médula espinal	Ganglios periféricos

meninges Las tres capas de tejido que recubren el sistema nervioso central: duramadre, aracnoides y piamadre.

duramadre Meninge más externa; resistente y flexible.

aracnoides Capa media de las meninges, situada entre la duramadre por fuera y la piamadre por dentro.

piamadre Capa de las meninges que se adhiere a la superficie del encéfalo; delgada y delicada.

espacio subaracnoideo Espacio relleno de líquido que proporciona amortiguación al encéfalo; situado entre la aracnoides y la piamadre.

líquido cefalorraquídeo (LCR) Líquido transparente, similar al plasma sanguíneo, que ocupa el sistema ventricular del encéfalo y el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal.

booksmedicos.org

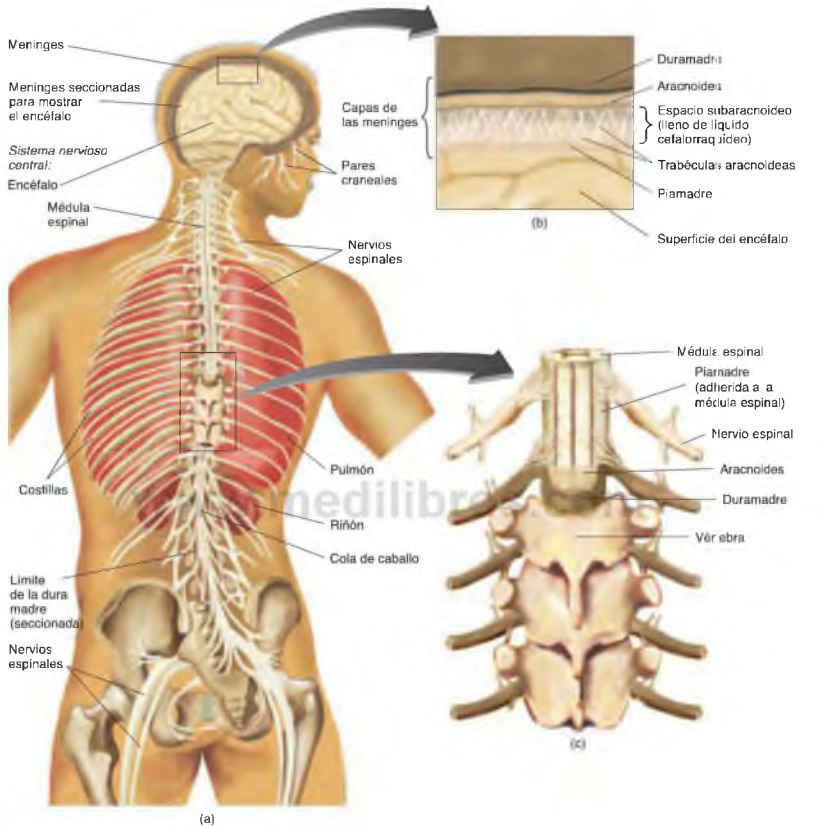


FIGURA 3.3 Sistema nervioso

Las figuras muestran: (a) relación del sistema nervioso con el resto del organismo; (b) detalle de las meninges que recubren el sistema nervioso central, y (c) una imagen más detallada de la parte inferior de la médula espinal y la cola de caballo.

latín en el siglo XI, el traductor, que probablemente desconocía la estructura de las meninges, realizó una traducción literal de *al umm*. Dio a las membranas los nombres de «madre dura» y «madre pía» (*pía* en el sentido de «delicada») en vez de emplear un término latino más apropiado.

Sistema ventricular y producción del LCR

El encéfalo es muy blando y gelatinoso. El considerable peso del encéfalo humano (cerca de 1.400 g), junto con su delicada estructura, hacen que deba ser protegido de

booksmedicos.org

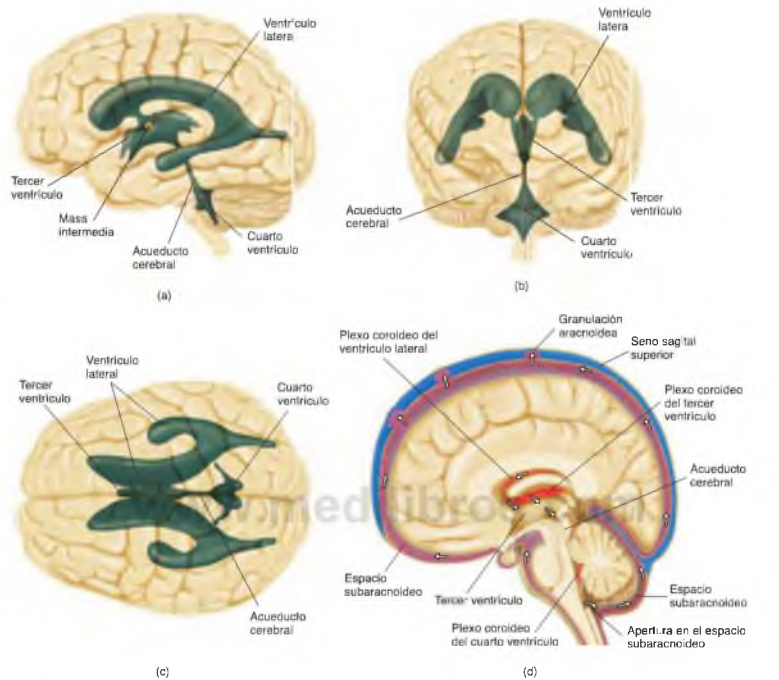


FIGURA 3.4 Sistema ventricular del encéfalo

La figura muestra: (a) vista lateral del lado izquierdo del encéfalo; (b) vista frontal; (c) vista dorsal, y (d) producción, circulación y reabsorción del líquido cefalorraquídeo.

los golpes. Un encéfalo humano ni siquiera es capaz de soportar bien su propio peso; es difícil extirpar y manipular un encéfalo de una persona recientemente fallecida sin dañarlo.

Por fortuna, el encéfalo sano de las personas vivas está bien protegido. Flota en una masa líquida formada por el LCR contenido en el espacio subaracnoideo. Como el encéfalo está completamente inmerso en líquido, su peso neto se reduce a unos 80 g. De este modo, la presión sobre la base del encéfalo disminuye considerablemente. El LCR que rodea el encéfalo y la médula también aminora el impacto que recibe el sistema nervioso central con los movimientos bruscos de la cabeza.

El encéfalo contiene una serie de cámaras huecas interconectadas llamadas **ventrículos** («vientres pequeños»), llenas de LCR (véase la ***Figura 3.4***). Las cámaras de mayor tamaño son los **ventrículos laterales,** que están conectados al **tercer ventrículo.** El tercer ventrículo se sitúa en la línea media del encéfalo; sus paredes dividen al encéfalo que lo rodea en mitades simétricas. Un

ventrículo Uno de los espacios huecos situados dentro del encéfalo, lleno de líquido cefalorraquídeo.

ventrículo lateral Uno de los dos ventrículos localizados en el centro del telencéfalo.

tercer ventrículo Ventrículo situado en el centro del diencéfalo.

booksmedicos.org

puente de tejido neuronal denominado *masa intermedia* atraviesa la zona media del tercer ventrículo y sirve de punto de referencia. El **acueducto cerebral,** un tubo largo, conecta el tercer ventrículo con el **cuarto ventrículo.** Los ventrículos laterales son los ventrículos primero y segundo, pero nunca se llaman así (observe de nuevo la ***Figura 3.4***).

El líquido cefalorraquídeo se extrae de la sangre y su composición es parecida a la del plasma sanguíneo. Lo produce un tejido especial cuya vascularización es especialmente abundante, el **plexo coroideo,** que protruye hacia el interior de los cuatro ventrículos. El LCR se produce continuamente; su volumen total se acerca a los 125 ml, y su semivida (el tiempo que lleva reemplazar la mitad del LCR presente en el sistema ventricular por líquido nuevo) es de unas 3 horas. Por tanto, el plexo coroideo produce varias veces está cantidad cada día. La generación continua de LCR significa que debe existir un mecanismo para eliminarlo. La producción, circulación y reabsorción del LCR están representadas en la ***Figura 3.4d***. La ***Figura 3.5*** muestra una microfotografía electrónica de barrido del plexo coroideo.

La Figura 3.4d presenta un corte sagital medio del SNC ligeramente rotado, que solo muestra el ventrículo lateral derecho (porque se ha retirado el hemisferio izquierdo). El LCR es producido por el plexo coroideo de los ventrículos laterales y fluye al tercer ventrículo. En este se produce más LCR, que después atraviesa el acueducto cerebral para alcanzar el cuarto ventrículo, donde se genera todavía más LCR. El líquido sale del cuarto ventrículo a través de unas pequeñas aperturas que conectan con el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo. A continuación, el LCR fluye a través del espacio subaracnoideo que rodea el sistema nervioso central, y allí se reabsorbe al torrente sanguíneo a través de las **granulaciones aracnoideas.** Estas estructuras en forma de petaca protruyen en el interior del **seno sagital superior,** un vaso sanguíneo que desemboca en las venas encefálicas. (Observe de nuevo la ***Figura 3.4d*** y **Represente las meninges y el LCR** en **MyPsychLab**.)

En ocasiones, el flujo de LCR se interrumpe en algún punto de la ruta. Por ejemplo, un tumor cerebral creciendo en el mesencéfalo podría comprimir el acueducto cerebral, bloqueando el flujo, o un lactante puede nacer con un acueducto demasiado pequeño para alojar la cantidad normal de LCR. Esta oclusión resulta en una presión muy aumentada en el interior de los ventrículos, porque el plexo coroideo continúa produciendo LCR. Posteriormente, las paredes de los ventrículos se expanden y se produce un trastorno conocido como **hzidrocefalia obstructiva** (*hidrocefalia* significa literalmente «agua-cabeza»). Si la obstrucción sigue y no se hace nada para revertir el aumento de presión intracraneal, los vasos sanguíneos llegan a ocluirse y se producirá un daño cerebral permanente, quizás mortal. Por fortuna, los cirujanos habitualmente pueden operar a la persona, taladrando un agujero en el cráneo e insertando un catéter de derivación en uno de los ventrículos. Después, el catéter se coloca por debajo de la piel y se conecta a una válvula de escape de la presión implantada en la cavidad abdominal. Cuando la presión en los ventrículos es excesiva, la válvula permite que el LCR fluya al abdomen, donde se reabsorbe por último al sistema vascular (véase la ***Figura 3.6***).

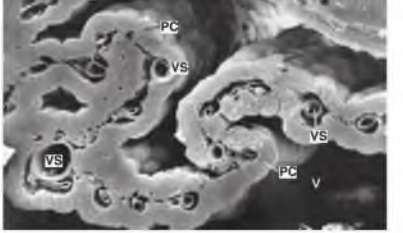


FIGURA 3.5 Microfotografía electrónica de barrido del plexo coroideo

PC = plexo coroideo; V = ventrículo; VS = vaso sanguíneo.

(Tomado de *Tissues and Organs: A Text-Atlas of ScanningElectronMicroscopy*, by Richard G. Kessel and Randy H. Kardon. Copyright © 1979 by W. H. Freeman and Co. Reproducido con autorización de BarbaraKessel y Randy Kardon.)

acueducto cerebral Tubo estrecho situado en el centro del mesencéfalo que conecta el tercer ventrículo encefálico con el cuarto.

cuarto ventrículo Ventrículo localizado entre el cerebelo y la parte dorsal de la protuberancia, en el centro del metencéfalo.

plexo coroideo Tejido muy vascularizado que protruye en el interior de los ventrículos y produce el líquido cefalorraquídeo.

granulaciones aracnoideas Pequeñas prolongaciones de la aracnoides que alcanzan el seno sagital superioratravesando la duramadre; el LCR fluye por ellas para reabsorberse en el torrente sanguíneo.

seno sagital superior Seno venoso situado en la línea media, inmediatamente dorsal al cuerpo calloso, entre los dos hemisferios cerebrales.

hidrocefalia obstructiva Trastorno en el que todos o parte de los ventrículos encefálicos están aumentados de tamaño; causada por una obstrucción que impide el flujo normal de LCR.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Características básicas del sistema nervioso

Los anatomistas han adoptado un conjunto de términos para describir la localización de las partes del organismo. *Anterior* significa hacia la cabeza, *posterior,* hacia la cola, *lateral* quiere decir hacia el lado, *medial,* hacia la línea media, *dorsal* es en dirección a la espalda, y *ventral,* hacia la superficie delantera del cuerpo. En el caso especial del sistema nervioso, *rostral* significa hacia e pico (o nariz), y *caudal* quiere decir hacia la cola. *Ipsilateral* es «el mismo lado», y *contralateral* denota «el lado contrario». Un corte transversal (o, en el encéfalo, un corte frontal) secciona el sistema nervioso en ángulo recto respecto al neuroeje, un corte horizontal secciona e encéfalo por un plano paralelo al suelo, y el corte sagita lo divide por un plano perpendicular al suelo y para elo al neuroeje.

El sistema nervioso central está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico consiste en los nervios espinales, pares craneales y ganglios periféricos. El SNC está recubierto por las meninges: duramadre, aracnoides y piamadre. El espacio situado bajo la aracnoides está leno de líquido cefalorraquídeo, en el que flota el encéfa o. El SNP solo está recubierto por la duramadre y a piamadre. El líquido cefalorraquídeo se produce en los p exos coroideos del ventrículo lateral, tercero y cuarto. Sale de los dos ventrículos laterales al tercer ventrículo, de ahí al cuarto a través del acueducto cerebral, y a continuación se dirige al espacio subaracnoideo; por último, vuelve al torrente sanguíneo a través de las granulaciones aracnoideas. Si e flujo de LCR se interrumpe por un tumor o bien otro tipo de obstrucción, el resultado es la hicrocefalia: aumento de tamaño de los ventrículos y daño cerebral consiguiente.

www.medilibros.com

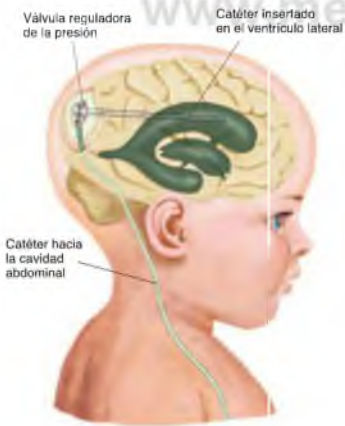


FIGURA 3.6 Hidrocefalia en un lactante
El cirujano inserta un catéter de derivación en un ventrículo lateral, lo que permite que el líquido cefalorraquídeo pase a la cavidad abdominal, donde se reabsorbe al torrente sanguíneo. Una válvula de presión regula el flujo de LCR a través de la derivación.

Sistema nervioso central

Aunque el encéfalo es terriblemente complicado, el conocimiento de las estructuras básicas del desarrollo encefálico facilita el aprendizaje y recuerdo de la localización de las estructuras más importantes. Con ese objetivo en mente, presento estas características a continuación, en el contexto del desarrollo del SNC.

Desarrollo del sistema nervioso central

El sistema nervioso central comienza al inicio de la vida embrionaria como un tubo hueco y mantiene esta forma básica incluso cuando se ha desarrollado plenamente. Durante el desarrollo, partes del tubo se alargan, se forman bolsillos y pliegues, y el tejido que rodea el tubo se hace más abundante hasta que el encéfalo alcanza su forma final.

RESUMEN DEL DESARROLLO ENCEFÁLICO

El desarrollo del sistema nervioso humano comienza alrededor del decimoctavo día después de la fecundación. Parte del *ectodermo* (capa externa) del dorso del embrión se engrosa y forma una placa. Los extremos de esta placa forman crestas que se curvan hacia otras a lo largo de una línea longitudinal que discurre en dirección rostrocaudal. En el día 21, estas crestas ya han

booksmedicos.org

contactado entre sí y se han fusionado, formando un tubo, el **tubo neural,** que da origen al encéfalo y la médula espinal. La parte superior de las crestas se desprende del tubo neural y se convierte en los ganglios del sistema nervioso autónomo, descrito más adelante en este capítulo (véase la ***Figura 3.7***).

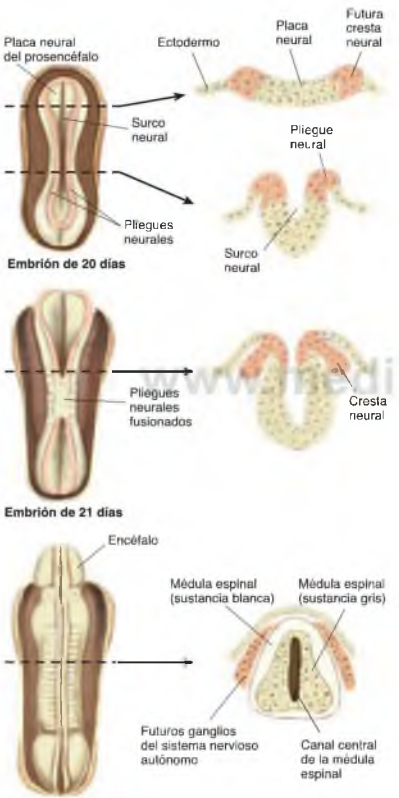


FIGURA 3.7 Desarrollo de la placa neural
La figura ilustra el desarrollo de la placa neural en el tubo neural, que da origen al encéfalo y la médula espinal. *Izquierda:* vistas dorsales. *Derecha:* cortes transversales en los niveles indicados por las líneas discontinuas.

En el día 28 del desarrollo el tubo neural está cerrado y su extremo rostral ha formado tres cámaras interconectadas. Estas cámaras se convierten en los ventrículos, y el tejido que las rodea se transformará en las tres partes principales del encéfalo: prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo (véanse las ***Figuras 3.8a*** y ***3.8c***). A medida que avanza el desarrollo, la cámara rostral (el prosencéfalo) se divide en tres partes distintas, que dan lugar a los dos ventrículos laterales y el tercer ventrículo. La región alrededor de los ventrículos laterales se convierte en el telencéfalo («encéfalo del extremo»), y la región que rodea al tercer ventrículo da origen al diencéfalo («interencéfalo») (véanse las ***Figuras 3.8b*** y ***3.8d***). En su forma final, la cámara del mesencéfalo se estrecha, formando el acueducto cerebral, y se desarrollan dos estructuras en el romboencéfalo, el metencéfalo («encéfalo posterior») y el mielencéfalo («encéfalo médula») (véase la ***Figura 3.8e***).

La tabla 3.2 resume los términos presentados en esta sección y menciona algunas de las estructuras principales encontradas en cada parte del encéfalo. Los colores de la tabla se corresponden con los de la Figura 3.8. En el resto del capítulo se describirán estas estructuras (véase la ***Tabla 3.2***).

DESARROLLO ENCEFÁLICO PRENATAL

El desarrollo encefálico comienza por un tubo delgado y termina en una estructura de 1.400 g de peso, aproximadamente, compuesta por varios cientos de miles de millones de células. ¿De dónde provienen esas células y qué controla su crecimiento?

Tomemos el desarrollo de la corteza cerebral, conocido en su mayor parte. Los principios descritos en este apartado son similares a los pertinentes al desarrollo de otras regiones encefálicas (en Cooper, 2008, y Rakic, 2009, encontrará los detalles de este proceso). *Corteza* (del latín *cortex*) hace referencia a la corteza de los árboles, y la **corteza cerebral,** de unos 3 mm de anchura, rodea los hemisferios cerebrales como la corteza de un árbol. Respecto al tamaño corporal, la corteza cerebral es más grande en los humanos que en cualquier otra especie. Como veremos en próximos capítulos, los circuitos neuronales de la corteza cerebral son muy importantes para la percepción, la cognición y el control del movimiento.

Las células troncales que revisten el interior del tubo neural dan lugar a las células del sistema nervioso central. La corteza cerebral se desarrolla de dentro afuera. Es decir, las primeras células producidas se desplazan

tubo neural Tubo hueco, cerrado en su extremo rostral, que se forma a partir de tejido ectodérmico al inicio del desarrollo embrionario; da origen al sistema nervioso central.
corteza cerebral Capa de sustancia gris más externa de los hemisferios cerebrales.

booksmedicos.org

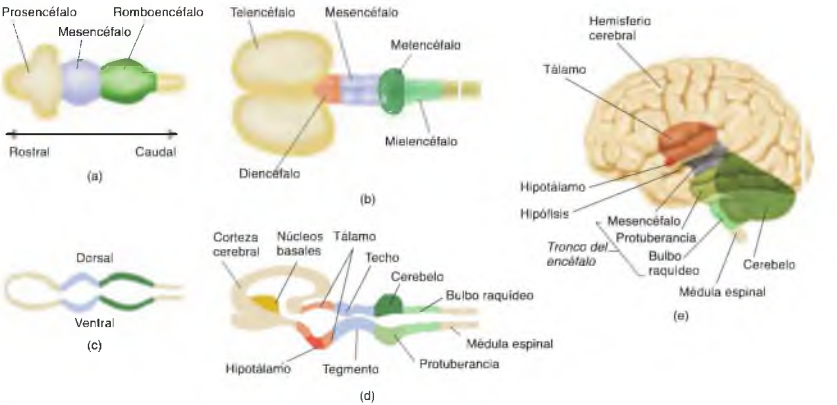


FIGURA 3.8 Desarrollo del encéfalo

Esta representación esquemática del desarrollo encefálico muestra su relación con los ventrículos. Los dibujos (a) y (c) ilustran el desarrollo inicial. Los dibujos (b) y (d) presentan el desarrollo posterior. La imagen (e) muestra una vista lateral del lado izquierdo de un encéfalo humano semitransparente, con el tronco del encéfalo «proyectado» en su interior. Los colores de todas las figuras señalan las regiones correspondientes.

una distancia corta y establecen la primera capa (la más profunda). La siguiente oleada de células nuevas atraviesa la primera capa y forma la segunda, y así sucesivamente, hasta completar las seis capas de la corteza cerebral. Las últimas células generadas deben atravesar todas las demás nacidas antes de ellas.

Las células troncales que dan origen a las células encefálicas se denominan **células progenitoras** (un *progenitor* es el antepasado directo de una línea de descendientes).

células progenitoras Células de la zona ventricular que se dividen y dan origen a las células del sistema nervioso central.

TABLA 3.2 Subdivisiones anatómicas del encéfalo

División principal	Ventrículo	Subdivisión	Estructuras principales
Prosencéfalo	Lateral	Telencéfalo	Corteza cerebral
			Núcleos basales
			Sistema límbico
	Tercero	Diencéfalo	Tálamo
			Hipotálamo
Mesencéfalo	Acueducto cerebral	Mesencéfalo	Techo Tegmento
Romboencéfalo	Cuarto	Metencéfalo	Cerebelo
			Protuberancia
		Mielencéfalo	Bulbo raquídeo

booksmedicos.org

En la primera fase del desarrollo, las células progenitoras de la **zona ventricular (ZV),** situada inmediatamente por fuera de la pared del tubo neural, se dividen, produciendo nuevas células progenitoras y aumentando el tamaño de la zona ventricular. Algunas células progenitoras migran a un lugar cercano a la zona ventricular, y allí continúan dividiéndose para crear más células progenitoras y establecer la **zona subventricular (ZSV).** Esta fase se conoce como **división simétrica,** porque la división de cada célula progenitora produce dos nuevas células progenitoras. Este tipo de división aumenta el tamaño de la zona ventricular y la subventricular. Entonces, 7 semanas después de la fecundación, las células progenitoras reciben una señal que las conmina a iniciar un periodo de **división asimétrica.** En esta fase, las células progenitoras forman dos tipos distintos de células al dividirse: otra célula progenitora y una célula encefálica.

Las primeras células encefálicas producidas mediante división asimétrica son las células de la **glía radial.** Los cuerpos celulares de la glía radial permanecen próximos a la pared del tubo neural, en la ZV y ZSV, pero extienden fibras radialmente hacia fuera de la zona ventricular, como los radios de una rueda. Estas fibras terminan en pies en forma de copa que contactan con la piamadre, situada en la superficie externa de lo que se convierte en la corteza cerebral. A medida que la corteza se ensancha, las fibras de la glía radial se alargan y mantienen su conexión con la piamadre (véase la ***Figura 3.9***)

El periodo de división asimétrica dura unos 3 meses. Como la corteza cerebral humana contiene cerca de 100.000 millones de neuronas, en un día determinado hay aproximadamente 1.000 millones de neuronas migrando a lo largo de las fibras gliales radiales. La ruta migratoria de las primeras neuronas es la más corta y dura cerca de 1 día. Las neuronas que producen la última capa (la más externa) tienen que atravesar cinco capas neuronales, y su migración lleva unas 2 semanas. El desarrollo de la corteza cerebral llega a su fin cuando las células progenitoras reciben una señal química que provoca su muerte, fenómeno conocido como **apoptosis** (literalmente, «desvanecimiento»). Las moléculas de la sustancia química que transmite esta señal se unen a receptores que activan genes asesinos de las células. (Todas las células tienen estos genes, pero solo algunas poseen los receptores que responden a las señales químicas que los activan.) En este momento, la glía radial se transforma en astrocitos.

Los encéfalos de los primeros vertebrados eran más pequeños que los de animales más posteriores, y también más sencillos. El proceso evolutivo trajo consigo cambios genéticos responsables del desarrollo de encéfalos más complejos, con más partes y más interconexiones. Un factor importante en la evolución de encéfalos más complejos es la duplicación genética (Allman, 1999). Como señaló Lewis (1992), la mayoría de los genes que tiene una especie realiza funciones importantes. Si una mutación provoca que uno de esos genes haga algo nuevo, la función previa se pierde, y es posible que el animal no sobreviva. Sin embargo, los genéticos han descubierto que, en ocasiones, los genes son capaces de duplicarse a sí mismos y, si estas duplicaciones tienen lugar en células que dan origen a óvulos o espermatozoides, la duplicación se transmitirá a la descendencia del organismo. Esto significa que los descendientes tendrán un gen para realizar las funciones importantes y otro con el que «experimentar». Si se produce una mutación del gen extra, el antiguo sigue estando presente, realizando su función esencial.

Como vimos en el Capítulo 1, el encéfalo humano es más grande que el de cualquier otro gran animal cuando se corrige por el tamaño corporal: es más de tres veces mayor que el del chimpancé, nuestro pariente más próximo. ¿Qué tipo de cambios genéticos son necesarios para producir un encéfalo grande?

Rakic (1988, 2009) plantea que las diferencias de tamaño entre estos dos encéfalos podrían deberse a un proceso muy simple. Acabamos de ver que el tamaño de la zona ventricular aumenta durante la división simétrica de las células progenitoras localizadas en esa área. El tamaño final del encéfalo está determinado por el tamaño de la zona ventricular. Como señala Rakic, cada división simétrica duplica el número de células progenitoras y, por tanto, duplica el tamaño del encéfalo. El encéfalo humano es 10 veces más grande que el del mono macaco rhesus. Así pues, la diferencia en el tamaño encefálico de ambos se explicaría por tres o cuatro divisiones simétricas adicionales de las células progenitoras. De hecho, la fase de división simétrica dura unos 2 días más en los humanos, tiempo de sobra para tres divisiones adicionales. El periodo de división asimétrica también es más prolongado, lo que provoca que la

▷ **zona ventricular (ZV)** Capa de células que reviste el interior del tubo neural; contiene células progenitoras que se dividen y generan las células del sistema nervioso central.
▷ **zona subventricular (ZSV)** Capa de células progenitoras situada inmediatamente por dentro de la zona ventricular; es más gruesa en mamíferos con encéfalos grandes.
▷ **división simétrica** División de una célula progenitora que da lugar a dos células progenitoras idénticas; aumenta el tamaño de la zona ventricular y, por tanto, del encéfalo que se desarrolla a partir de ella.
▷ **división asimétrica** División de una célula progenitora que produce otra célula progenitora y una neurona; esta última migra desde la zona ventricular a su localización final en el encéfalo.
▷ **glía radial** Glía especial con fibras dispuestas radialmente alejándose de la zona ventricular, hacia la superficie de la corteza; sirve de guía a las neuronas que migran hacia fuera durante el desarrollo encefálico.
▷ **apoptosis** Muerte celular causada por una señal química que activa un mecanismo genético en el interior de la célula.

booksmedicos.org

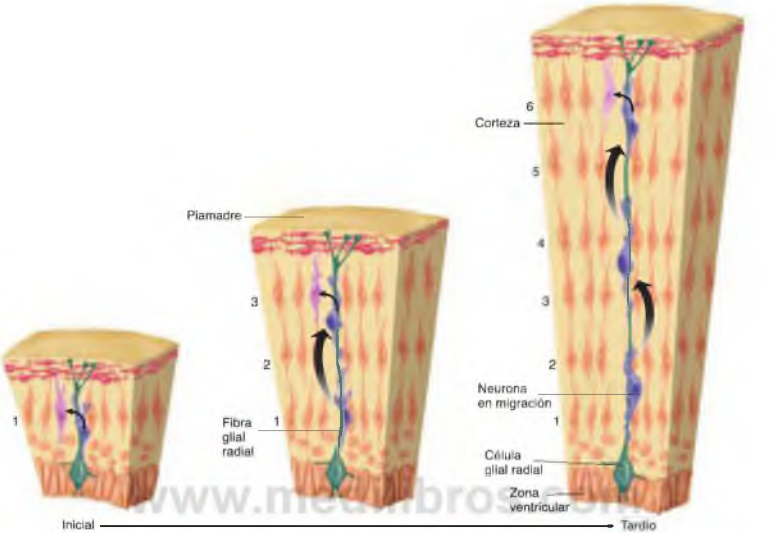


FIGURA 3.9 Desarrollo cortical

Este corte transversal muestra la corteza cerebral en las fases iniciales de su desarrollo. Las fibras de células gliales orientadas radialmente ayudan a dirigir la migración de las neuronas recién formadas desde la zona ventricular hasta su localización final en la corteza cerebral. Cada oleada sucesiva de neuronas atraviesa las neuronas que migraron previamente, de modo que las neuronas más recientes ocupan las capas más próximas a la superficie cortical.

(Adaptado de Rakic, *P. Trends in Neuroscience*, 1995, 18, 383-388.)

corteza humana sea un 15 % más gruesa. Así pues, las demoras en la finalización de los periodos simétrico y asimétrico del desarrollo podrían ser las responsables del mayor tamaño del encéfalo humano. Es posible que unas pocas mutaciones simples de los genes que controlan el ajuste temporal del desarrollo encefálico sean la causa de esas demoras.

El proceso que acabo de describir explica el desarrollo encefálico de pequeños mamíferos como los roedores. Sus encéfalos tienen una superficie externa lisa, que limita el tamaño de la corteza cerebral que los recubre. Los encéfalos más grandes, especialmente aquellos de los primates de mayor tamaño, tienen cerebros anfractuosos, con múltiples relieves, y una superficie cubierta por canales y salientes. Las anfractuosidades aumentan enormemente la superficie de la corteza cerebral, lo que significa que la corteza de un cerebro anfractuoso contiene muchas más neuronas que la de un cerebro liso. El mayor número de neuronas en la anfractuosa corteza cerebral humana posibilita el complejo sistema de circuitos presente en nuestros encéfalos.

Dos estudios han descubierto aparentemente un aspecto importante del proceso responsable del desarrollo de encéfalos anfractuosos. La zona subventricular de estos encéfalos es mucho más gruesa que la correspondiente a los lisos. De hecho, esta zona puede subdividirse en dos partes, la ZSV interna y la ZSV externa (la ZSV interna está situada más cerca de la pared del tubo neural, y la externa, más próxima a la superficie del encéfalo). En animales de encéfalos lisos, roedores por ejemplo, todas las células encefálicas derivan de células progenitoras situadas en las zonas ventricular y subventricular. Como los cuerpos celulares de la glía radial nacida a partir de las células progenitoras están fijos en su localización, la superficie de la corteza en desarrollo sigue estando más o menos paralela a la pared del tubo

booksmedicos.org

neural, lo que significa que seguirá siendo lisa. Fietzy y cols. (2010) y Hansen y cols. (2010) descubrieron que, durante el desarrollo del encéfalo humano, algunas células progenitoras recién nacidas se desplazaban a la ZSV interna, colocándose entre las fibras de la glía radial cuyos cuerpos celulares estaban anclados en su localización. Estás células progenitoras no unidas pasan por la fase de división asimétrica, enviando neuronas a la capa superior de la corteza en desarrollo. Esta fuente de neuronas aumenta el número de células en la corteza cerebral, lo que la obliga a curvarse y plegarse hasta formar múltiples relieves. Aún no se han descubierto los genes que controlan este proceso.

Una vez que las neuronas han migrado a sus localizaciones definitivas, empiezan a formar conexiones con otras neuronas. Desarrollan dendritas, que reciben las terminales nerviosas de los axones de otras neuronas, y producen axones propios. Algunas neuronas extienden sus axones y dendritas lateralmente, conectando columnas adyacentes de neuronas o incluso estableciendo conexiones con otras neuronas situadas en regiones distantes del encéfalo. El crecimiento de los axones está dirigido por factores físicos y químicos. Cuando los extremos en crecimiento de los axones *(conos de crecimiento)* alcanzan sus objetivos, forman numerosas ramas. Cada una de estas ramas encuentra un lugar vacío en la membrana del tipo de célula postsináptica apropiada, genera una terminal nerviosa y establece la conexión sináptica. Aparentemente, distintos tipos de células (o incluso distintas partes de una misma célula) segregan sustancias químicas diferentes, que atraen axones distintos (Benson, Colman y Huntley, 2001). Sin duda, el establecimiento de una conexión sináptica también requiere el trabajo de la célula postsináptica: esta neurona debe aportar su parte de la sinapsis, incluidos los receptores postsinápticos. Están empezando a descubrirse las señales químicas que las células intercambian para ordenarse que establezcan estas conexiones.

La zona ventricular genera más neuronas de las necesarias. De hecho, estas neuronas tienen que competir para sobrevivir. Los axones del 50 % de estas neuronas, aproximadamente, no encuentran células postsinápticas vacías del tipo adecuado con las que formar conexiones sinápticas, de modo que mueren por apoptosis. En este fenómeno también participan las señales químicas; cuando una neurona presináptica establece conexiones sinápticas, recibe una señal de la célula postsináptica que permite su supervivencia. Las neuronas que llegan demasiado tarde no encuentran espacio disponible y, por tanto, no reciben esta señal salvadora. Quizás este esquema parezca un despilfarro, pero, aparentemente, el proceso evolutivo encontró que la estrategia más segura era producir demasiadas neuronas y dejar que lucharan entre sí para establecer conexiones sinápticas, en vez de intentar generar el número exacto de cada tipo de neurona.

DESARROLLO ENCEFÁLICO POSNATAL

El desarrollo encefálico de un animal continúa después del nacimiento. De hecho, el encéfalo humano sigue desarrollándose durante al menos dosdécadas, y toda la vida se siguen produciendo cambios sutiles, por ejemplo, los secundarios a las experiencias de aprendizaje.

Como veremos más adelante, las distintas regiones de la corteza cerebral realizan funciones especializadas. Algunas reciben y analizan la información visual, otras la información auditiva, aquellas controlan el movimiento de los músculos, etc. Así pues, distintas regiones reciben aferencias diferentes, contienen tipos diversos de circuitos neuronales, y sus funciones finales no son las mismas. ¿Qué factores controlan este patrón de desarrollo?

Parte de la especialización está, sin duda, programada genéticamente. Las neuronas producidas por la división asimétrica de una célula progenitora concreta siguen todas ellas una fibra glial radial determinada, de modo que terminan más o menos por encima de la célula progenitora. Por tanto, si las células progenitoras de las distintas regiones del encéfalo en desarrollo son diferentes, las neuronas que producen reflejarán esas diferencias.

La experiencia también afecta al desarrollo encefálico. Por ejemplo, una de las claves de la percepción de la profundidad surge del hecho de que cada ojo tiene una visión ligeramente distinta del mundo (Poggio y Poggio, 1984). Esta forma de percepción de la profundidad, *estereopsia* («aspecto sólido»), es del tipo obtenido por un estereoscopio o una película en tres dimensiones. Los circuitos neuronales concretos necesarios para la estereopsia, localizados en la corteza cerebral, no se desarrollarán a menos que el lactante visualice objetos con ambos ojos durante un periodo crítico en las primeras etapas de la vida. Si los ojos del lactante no se mueven a la par de forma adecuada (si no se dirigen hacia el mismo lugar del entorno, es decir, el bebé es «bizco»), nunca se desarrollará la visión estereoscópica, incluso aunque los movimientos oculares se corrijan después mediante cirugía de los músculos oculares. Este periodo crítico tiene lugar entre 1 y 3 años de edad (Banks, Aslin y Letson, 1975). En animales de laboratorio se han estudiado fenómenos similares, confirmándose que las aferencias sensoriales afectan a las conexiones establecidas entre las neuronas corticales.

Los datos científicos indican que es posible lograr una cierta cantidad de recableado neuronal incluso en el encéfalo adulto. Por ejemplo, cuando se amputa el brazo a una persona, la región de la corteza cerebral que analizaba previamente la información sensitiva de la extremidad perdida empieza pronto a analizar la información de regiones adyacentes del organismo, como el muñón del brazo, tronco o cara. De hecho, la persona se vuelve más sensible al tacto en estas regiones cuando se

booksmedicos.org

han producido los cambios en la corteza cerebral (Elbert y cols., 1994; Kew y cols., 1994; Yang y cols., 1994). Además, los músicos que tocan instrumentos de cuerda tienen una región cortical más grande dedicada al análisis de la información sensitiva procedente de los dedos de la mano izquierda (con los que pulsan las cuerdas), y cuando una persona invidente que sabe leer Braille toca objetos con la punta de los dedos, se activa una región mayor de la corteza cerebral (Elbert y cols., 1995; Sadato y cols., 1996).

Durante muchos años, los investigadores creyeron que la **neurogénesis** (producción de neuronas nuevas) era imposible en el encéfalo completamente desarrollado. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que este planteamiento es incorrecto: el encéfalo adulto contiene algunas células troncales (similares a las células progenitoras que dan origen a las células del encéfalo en desarrollo) capaces de dividirse y producir neuronas. La detección de células de nueva creación se lleva a cabo administrando una pequeña cantidad de la forma radioactiva de una de las bases de nucleótidos que usan las células para producir el ADN necesario en la neurogénesis. Al día siguiente, se extirpan los encéfalos de los animales y se analizan con los métodos descritos en el Capítulo 5. Esos estudios han encontrado muestras de neurogénesis solo en dos partes del encéfalo adulto: el hipocampo, implicado básicamente en el aprendizaje, y el bulbo olfativo, dedicado al sentido del olfato (Doetsch y Hen, 2005). Los indicios apuntan a que la exposición a olores nuevos puede aumentar la tasa de supervivencia de las nuevas neuronas de los bulbos olfativos, y entrenarse en una tarea de aprendizaje es capaz de fomentar la neurogénesis en el hipocampo (véase la ***Figura 3.10***). El Capítulo 13 contiene más información sobre la neurogénesis en el aprendizaje. Además, como veremos en el Capítulo 16, depresión y exposición al estrés pueden suprimir la neurogénesis en el hipocampo, y aquellos fármacos que reducen el estrés y la depresión son capaces de reinstaurarla. Por desgracia, no hay indicios de que el crecimiento de nuevas neuronas llegue a reparar los efectos del daño cerebral, como el causado por traumatismos craneoencefálicos o accidentes cerebrovasculares.

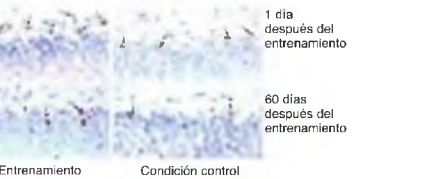


FIGURA 3.10 Efectos del aprendizaje sobre la neurogénesis

Esta figura muestra cortes de una parte del hipocampo de ratas entrenadas en una tarea de aprendizaje o bien expuestas a una condición control que no producía aprendizaje. Las flechas indican células de nueva formación.

(Tomado deLeuner, B., Merdolia-Loffredo, S., Kozorovitskiy, Y., Samburg, D., Gould, E., and Shors, T. J. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 7477-7481. Reproducido con autorización.)

Prosencéfalo

Como vimos, el **prosencéfalo** rodea el extremo rostral del tubo neural. Sus dos componentes principales son el telencéfalo y el diencéfalo.

TELENCÉFALO

El telencéfalo incluye la mayor parte de los dos **hemisferios cerebrales** simétricos que componen el cerebro. Los hemisferios cerebrales están recubiertos por la corteza cerebral y contienen el sistema límbico y los núcleos basales. Estos dos últimos conjuntos de estructuras se encuentran básicamente en las **regiones subcorticales** del encéfalo, las situadas en su zona más profunda, por debajo de la corteza cerebral.

Corteza cerebral. Como planteamos en la sección anterior, la corteza cerebral rodea los hemisferios cerebrales igual que la corteza de un árbol. En los humanos, la corteza cerebral es muy anfractuosa; estos repliegues, consistentes en **surcos** (pequeños canales), **cisuras** (canales grandes) y **circunvoluciones** (protuberancias entre surcos o cisuras adyacentes), aumentan enormemente la superficie de la corteza, comparado con un encéfalo liso del mismo tamaño. Ciertamente, dos terceras partes de la superficie cortical están escondidas en los canales; así pues, la presencia de estas anfractuosidades triplica el área de la corteza cerebral. La superficie total es de unos 2.360 cm^2, y su espesor, de unos 3 mm. La corteza cerebral está compuesta mayormente por glía y los cuerpos

▷ **neurogénesis** Producción de neuronas nuevas mediante la división de células troncales neuronales; tiene lugar en el hipocampo y el bulbo olfativo, y participa aparentemente en el aprendizaje.
▷ **prosencéfalo** La más rostral de las tres divisiones principales del encéfalo; comprende el telencéfalo y el diencéfalo.
▷ **hemisferio cerebral** Una de las dos porciones principales del prosencéfalo, recubierta por la corteza cerebral.
▷ **región subcortical** Región del interior del encéfalo, por debajo de la superficie cortical.
▷ **surco** Canal en la superficie de los hemisferios cerebrales, más pequeño que una cisura.
▷ **cisura** Canal grande en la superficie del encéfalo, de mayor tamaño que un surco.
▷ **circunvolución** Zona anfractuosa de la corteza de los hemisferios cerebrales, separada de otras por surcos o cisuras.

booksmedicos.org

celulares, dendritas y axones interconectores de neuronas. Como predominan los cuerpos celulares, que dan a la corteza cerebral un color grisáceo, recibe el nombre de *sustancia gris* (véase la ***Figura 3.11***). Por debajo de la corteza cerebral discurren millones de axones que conectan las neuronas corticales con las situadas en otras zonas del encéfalo. La gran concentración de mielina hace que este tejido adquiera un color blanquecino, por eso se llama *sustancia blanca*.

Tres áreas de la corteza cerebral reciben información de los órganos sensoriales. La **corteza visual primaria,** receptora de la información visual, está localizada en la parte de atrás del encéfalo, en las superficies internas de los hemisferios cerebrales, principalmente en los márgenes superior e inferior de la **cisura calcarina.** (*Calcarino* significa «en forma de espolón», véase la ***Figura 3.12.***) La **corteza auditiva primaria,** que recibe la información auditiva, está en la superficie inferior de una cisura profunda en el lateral del encéfalo, la **cisura de Silvio** (véase el recuadro ampliado de la ***Figura 3.12***). La **corteza somatosensitiva primaria,** una tira de corteza inmediatamente caudal a la **cisura de Rolando,** recibe información de los sentidos corporales. Como muestra la Figura 3.12, distintas regiones de la corteza somatosensitiva reciben la información de áreas diferentes del cuerpo. Además, la base de la corteza somatosensitiva y una parte de la **corteza de la ínsula,** que normalmente está oculta por los lóbulos frontales y temporales, recibe la información relativa al gusto (observe de nuevo la ***Figura 3.12***).

Con la excepción del olfato y el gusto, la información sensitiva procedente del cuerpo o del entorno se envía a la corteza sensitiva primaria del hemisferio contralateral. Así pues, la corteza somatosensitiva primaria del hemisferio izquierdo conoce lo que está sujetando la mano derecha, la corteza visual primaria izquierda sabe lo que está pasando hacia la derecha de la persona, y así sucesivamente.

La región de la corteza cerebral implicadamás directamente en el control del movimiento es la **corteza motora primaria,** situada inmediatamente por delante de la corteza somatosensitiva primaria. Las neuronas de distintas partes de la corteza motora primaria están conectadas a los músculos de partes diferentes del organismo. Las conexiones, al igual que las establecidas por las regiones sensitivas de la corteza cerebral, son contralaterales; la corteza motora primaria izquierda controla el lado derecho del cuerpo, y viceversa. Así pues, si un

▷ **corteza visual primaria** Región del lóbulo occipital posterior cuyas aferencias principales provienen del sistema visual.
▷ **cisura calcarina** Cisura situada en el lóbulo occipital en la superficie medial del encéfalo; la mayor parte de la corteza visual primaria está localizada en sus márgenes superior e inferior.
▷ **corteza auditiva primaria** Región del lóbulo temporal superior cuyas aferencias principales provienen del sistema auditivo.
▷ **cisura de Silvio (surco lateral)** Cisura que separa el lóbulo temporal de los lóbulos frontal y parietal, sitos por encima.
▷ **corteza somatosensitiva primaria** Región del lóbulo parietal anterior cuyas aferencias principales provienen del sistema somatosensitivo.
▷ **cisura de Rolando (surco central)** Cisura que separa el lóbulo frontal del parietal.
▷ **corteza de la ínsula** Región hundida de la corteza cerebral que normalmente está tapada por el lóbulo temporal superior rostral y el lóbulo frontal inferior caudal.
▷ **corteza motora primaria** Región del lóbulo frontal posterior cuyas neuronas controlan los movimientos de los músculos esqueléticos.

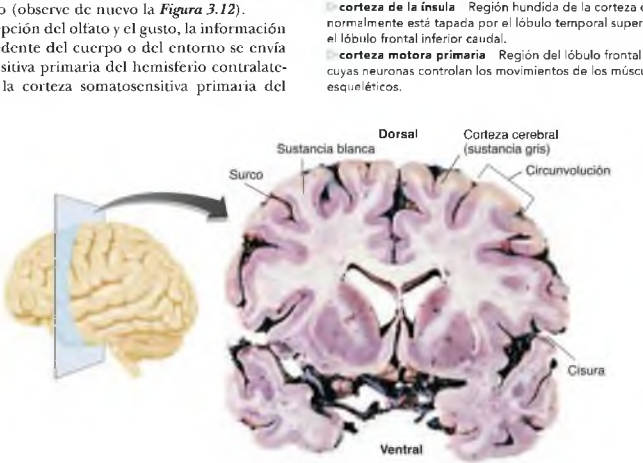


FIGURA 3.11 Corte transversal del encéfalo humano
Este corte muestra cisuras y circunvoluciones, y la capa de corteza cerebral que sigue la trayectoria de esos repliegues.

booksmedicos.org

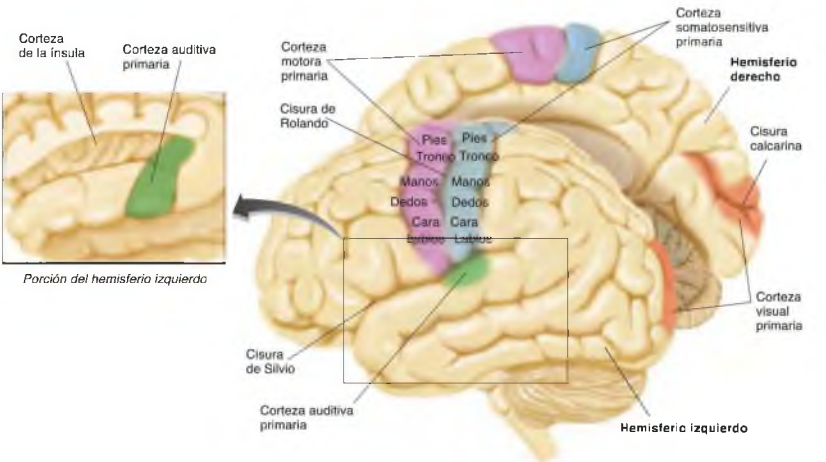


FIGURA 3.12 Regiones sensitivas primarias del encéfalo
La figura muestra una vista lateral del lado izquierdo de un encéfalo humano y parte de la superficie interna del lado derecho. El recuadro detallado presenta una vista en la que se ha retirado parte del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, permitiendo que apreciemos la corteza auditiva primaria en la superficie dorsal del lóbulo temporal, que forma el margen ventral de la cisura de Silvio.

cirujano coloca un electrodo en la superficie de la corteza motora primaria y estimula sus neuronas aplicando una corriente eléctrica débil, el resultado será el movimiento de una parte concreta del cuerpo. El desplazamiento del electrodo a un punto distinto hará que se mueva una parte diferente (observe una vez más la ***Figura 3.12***). Me gusta considerar la tira de corteza motora primaria como si fuera el teclado de un piano, con cada tecla controlando un movimiento distinto (en breve veremos quién es el «pianista»).

Las regiones de la corteza sensitiva y motora primarias suman solo una pequeña parte del total. El resto de la corteza cerebral se ocupa de lo que sucede entre sensación y acción: percepción, aprendizaje y recuerdo, planificación y actuación. Estos procesos tienen lugar en las *áreas de asociación* de la corteza cerebral. La cisura de Rolando constituye una línea divisora muy importante entre las regiones rostral y caudal de la corteza cerebral (vuelva a mirar la ***Figura 3.12***). La región rostral se dedica a actividades relacionadas con el movimiento, como planear y ejecutar conductas. La región caudal está implicada en la percepción y el aprendizaje.

El estudio de las distintas regiones de la corteza cerebral es más sencillo si les ponemos nombres. De hecho, la corteza cerebral está dividida en cuatro áreas, o *lóbulos*, denominados según el hueso del cráneo que las cubre: lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital. Por supuesto, el encéfalo contiene dos de cada, uno en cada hemisferio. El **lóbulo frontal** («frente») incluye todo lo que está por delante de la cisura de Rolando. El **lóbulo parietal** («pared») está situado en el lateral del hemisferio cerebral, inmediatamente por detrás de la cisura de Rolando, y caudal al lóbulo frontal. El **lóbulo temporal** («sien») se proyecta hacia adelante desde la base del encéfalo, ventral a los lóbulos frontal y parietal. El **lóbulo occipital** (del latín *ob*, «en la parte de atrás de», y *caput*, «cabeza») se sitúa en la zona más posterior del encéfalo, caudal a los lóbulos parietal y temporal. La Figura 3.13 muestra estos lóbulos en tres vistas de los hemisferios

lóbulo frontal Porción anterior de la corteza cerebral, rostral al lóbulo parietal y dorsal al lóbulo temporal.
lóbulo parietal Región de la corteza cerebral caudal al lóbulo frontal y dorsal al temporal.
lóbulo temporal Región de la corteza cerebral rostral al lóbulo occipital y ventral a los lóbulos parietal y frontal.
lóbulo occipital Región de la corteza cerebral caudal a los lóbulos parietal y temporal.

booksmedicos.org

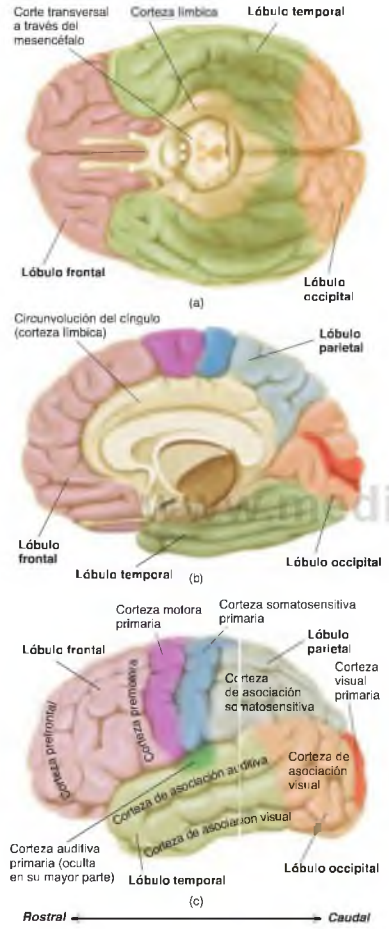


FIGURA 3.13 Los cuatro lóbulos de la corteza cerebral

Esta figura ilustra la localización de los cuatro lóbulos, la corteza sensitiva y motora primarias, y la corteza de asociación. (a) Vista ventral, desde la base del encéfalo. (b) Vista sagital media, retirados el cerebelo y el tronco del encéfalo. (c) Vista lateral.

cerebrales: una vista ventral (desde la parte inferior), otra sagital media (de la superficie interior del hemisferio derecho una vez retirado el izquierdo), y una vista lateral (véase la ***Figura 3.13***).

Cada área sensitiva primaria de la corteza cerebral envía información a regiones adyacentes, denominadas globalmente **corteza de asociación sensitiva.** Los circuitos neuronales de la corteza de asociación sensitiva analizan la información recibida por la corteza sensitiva primaria; aquí tiene lugar la percepción y en este punto se almacenan los recuerdos. Las regiones de la corteza de asociación sensitiva situadas más cerca de las áreas sensitivas primarias reciben la información de solo un sistema sensitivo. Por ejemplo, la región más próxima a la corteza visual primaria analiza la información visual y almacena recuerdos visuales. Las regiones de la corteza de asociación sensitiva situadas lejos de las áreas sensitivas primarias reciben información de más de un sistema; por este motivo, están implicadas en varios tipos de percepciones y recuerdos. Estas regiones posibilitan la integración de la información procedente de más de un sistema sensitivo. Por ejemplo, podemos aprender la conexión entre ver una cara concreta y el sonido de una voz determinada (observe de nuevo la ***Figura 3.13***).

Si se lesiona la corteza de asociación somatosensitiva, los déficits estarán relacionados con la sensibilidad somática y del entorno en general; por ejemplo, es posible que esas personas tengan dificultades para percibir la forma de objetos que puedan tocar, pero no ver; en algunas casos son incapaces de nombrar partes de su propio cuerpo (véase el casosiguiente), o tienen problemas para dibujar mapas o interpretarlos. La destrucción de la corteza visual primaria causa ceguera. Sin embargo, aunque las personas con lesiones en la corteza de asociación visual no se quedan ciegas, no siempre serán capaces de reconocer objetos por la vista. Aquellos que sufren un daño en la corteza de asociación auditiva pueden tener dificultades para percibir el lenguaje hablado o incluso a la hora de producir un lenguaje inteligible propio. Las lesiones de las regiones de la corteza de asociación en la unión entre los tres lóbulos posteriores, donde se solapan las funciones somatosensitiva, visual y auditiva, hacen que el paciente tenga dificultades para leer y escribir.

Al igual que las regiones de la corteza de asociación sensitiva de la parte posterior del encéfalo participan en la percepción y el recuerdo, la corteza de asociación frontal está implicada en la planificación y ejecución de los movimientos.

corteza de asociación sensitiva Regiones de la corteza cerebral que reciben información de las regiones de la corteza sensitiva primaria.

booksmedicos.org

El Sr. M., conductor de autobús urbano, detuvo el vehículo para que subiera una pasajera. Esta le preguntó algo, y el Sr. M. se dio cuenta de repente de que no entendía lo que esa persona estaba diciendo. Sí la oía, pero sus palabras no tenían sentido. Abrió la boca para contestar. Produjo algunos sonidos, pero la mirada de la mujer le indicó que ella no entendía lo que trataba de decir. Apagó el motor y miró a los pasajeros, intentando decirles que buscaran ayuda. Aunque no fue capaz de transmitir nada, entendieron que algo iba mal, y uno de ellos llamó a la ambulancia.

Una RM mostró que el Sr. M. había sufrido una hemorragia intracerebral (tipo de accidente cerebrovascular causado por la rotura de vasos sanguíneos en el encéfalo). El accidente cerebrovascular había afectado al lóbulo parietal izquierdo. El Sr. M. recuperó gradualmente la capacidad de hablar y entender el lenguaje de otros, pero algunos déficits persistieron. Un compañero, el Dr. D., y yo exploramos al Sr. M. varias semanas después del accidente cerebrovascular. El diálogo fue a go así:

«Muéstreme la mano».

«Mano... la mano». Se mira los brazos y después toca la parte izquierda de la frente.

«Enséñeme la barbilla».

«La barbilla». Se mira los brazos, dirige la vista hacia abajo, coloca la mano sobre el abdomen.

«Muéstreme el codo derecho».

«Derecho...» (señala a la derecha con el pulgar derecho) «codo». Mira a su brazo derecho de arriba abajo, y por último se toca el hombro derecho.

Como puede ver, el Sr. M. entendía que le estábamos pidiendo que señalara partes de su cuerpo y podía repetir los nombres de las partes cuando las decíamos, pero era incapaz de identificar a qué partes del cuerpo se referían esos nombres. Este raro déficit, que aparece en ocasiones tras una lesión del lóbulo parietal izquierdo, se denomina *autotopagnosia*, o «ausencia de conocimiento de la propia topografía». (Un nombre mejor sería autotopanomia, o «ausencia de conocimiento de los nombres de la propia topografía», pero nadie me ha pedido que elija yo el término.) Los lóbulos parietales están dedicados al espacio: el derecho, principalmente al espacio externo, y el izquierdo, al espacio del propio organismo y el persona . En el Capítulo 14, dedicado a los mecanismos cerebrales de lenguaje, hay más información sobre este tipo de trastornos.

La **corteza de asociación motora** (también denominada *corteza premotora*) está situada inmediatamente rostral a la corteza motora primaria. Esta región controla la corteza motora primaria; así pues, controla directamente la conducta. Si la corteza motora primaria es el teclado de un piano, la corteza de asociación motora sería el pianista. El resto del lóbulo frontal, rostral a la corteza de asociación motora, se conoce como **lóbulo prefrontal.** Esta región cerebral participa menos en el control del movimiento, y está más implicada en la formulación de planes y estrategias.

Aunque los dos hemisferios cerebrales cooperan entre sí, no realizan funciones idénticas. Algunas funciones están *lateralizadas:* se localizan principalmente en un lado del encéfalo. Por lo general, el hemisferio izquierdo participa en el *análisis* de la información, la extracción de los elementos que componen el total de una experiencia. Esta capacidad hace que el hemisferio izquierdo sea especialmente bueno en el reconocimiento de *acontecimientos consecutivos*, sucesos cuyos elementos se producen uno detrás de otro, y el control de secuencias de conducta. (En una minoría de personas, las funciones de los hemisferios izquierdo y derecho están al revés.) Las funciones consecutivas realizadas por el hemisferio izquierdo comprenden actividades verbales, como hablar, comprender el lenguaje de otros, leer y escribir. Estas capacidades se alteran por la lesión de varias regiones del hemisferio izquierdo. (En el Capítulo 14 conoceremos más cosas del lenguaje y cerebro.)

Por el contrario, el hemisferio derecho está especializado en la *síntesis;* resulta especialmente bueno en aunar elementos aislados para percibirlos como un todo. Por ejemplo, nuestra capacidad de dibujar bocetos (especialmente de objetos tridimensionales), interpretar mapas y construir objetos complejos a partir de elementos más pequeños depende sobremanera de circuitos neuronales situados en el hemisferio derecho. Las lesiones del hemisferio derecho alteran estas capacidades.

No somos conscientes del hecho de que cada hemisferio percibe el mundo de forma distinta. Aunque los dos hemisferios cerebrales realizan funciones ligeramente diferentes, nuestras percepciones y recuerdos están unificados. Esta unidad se logra mediante el **cuerpo calloso,** una gran banda de axones que conecta las partes correspondientes de la corteza cerebral de los hemisferios izquierdo y derecho: el lóbulo temporal

▷**corteza de asociación motora** Región del lóbulo frontal rostral a la corteza motora primaria; también denominada corteza premotora.

▷**corteza prefrontal** Región del lóbulo frontal rostral a la corteza de asociación motora.

▷**cuerpo calloso** Gran haz de axones que interconecta las regiones correspondientes de la corteza de asociación en cada lado del encéfalo.

booksmedicos.org

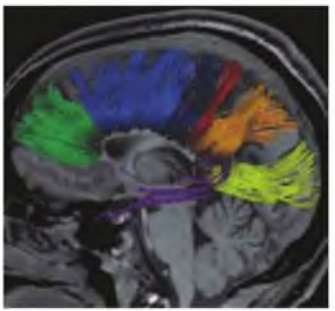


FIGURA 3.14 Haces de axones en el cuerpo calloso
Esta figura, obtenida por medio de imágenes de tensor de difusión, muestra haces de axones en el cuerpo calloso que se distribuyen por distintas regiones de la corteza cerebral.
(Tomado de Hofer, S., and Frahm, J. *NeuroImage*, 2006, 32, 989-994. Reproducido con autorización.)

izquierdo está conectado con el derecho, el lóbulo parietal izquierdo está conectado con el derecho, y así sucede con todos. Gracias al cuerpo calloso, cada región de la corteza de asociación conoce lo que está sucediendo en la región homóloga del lado contrario del encéfalo. El cuerpo calloso también establece unas cuantas conexiones asimétricas que unen regiones distintas de los dos hemisferios. La ***Figura 3.14*** muestra los haces de axones que forman el cuerpo calloso, obtenidos mediante la técnica de *imagen por tensor de difusión*, un método especial de pruebas de imagen descrito en el Capítulo 5.

La Figura 3.15 muestra una vista *sagital media* del encéfalo. El encéfalo (y parte de la médula espinal) ha sido cortado por la mitad, dividiéndolo en dos mitades simétricas. La mitad izquierda se ha retirado, de modo que podemos apreciar la superficie interna de la mitad derecha. La corteza cerebral que recubre la mayoría de la superficie de los hemisferios cerebrales (incluidos los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal) se denomina **neocorteza** (corteza «nueva», porque su origen evolutivo es relativamente reciente). Otra forma de corteza cerebral, la **corteza límbica,** está situada alrededor del límite medial de los hemisferios cerebrales (*límbo* significa «borde»). La **circunvolución del cíngulo,** una

neocorteza Corteza filogenéticamente más reciente; incluye la corteza sensitiva primaria, la corteza motora primaria y la corteza de asociación.

corteza límbica Corteza antigua filogenéticamente, situada en el borde medial («límbo») de los hemisferios cerebrales; componente del sistema límbico.

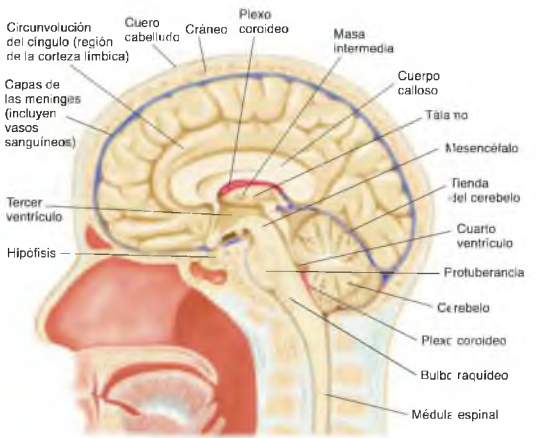


FIGURA 3.15 Vista sagital media del encéfalo y parte de la médula espinal

booksmedicos.org

región muy importante de la corteza límbica, también se puede apreciar en esta figura (véase la ***Figura 3.15***). Además, si vuelve a mirar los dos dibujos superiores de la Figura 3.13, observará que la corteza límbica ocupa las regiones que se han dejado sin colorear (vuelva hacia atrás para observar la ***Figura 3.13***).

La Figura 3.15 también ilustra el cuerpo calloso. Para cortar el encéfalo en sus dos mitades simétricas, hay que seccionar el cuerpo calloso por la mitad. (Recuerde que describí la operación del cerebro dividido, en la que se secciona el cuerpo calloso, en el Capítulo 1) (vuelva a mirar la ***Figura 3.15***.)

Represente el encéfalo rotatorio en **MyPsychLab** para visualizar el encéfalo desde distintos ángulos y observar la localización de las regiones especializadas de la corteza cerebral. **Represente los cortes encefálicos** en **MyPsychLab** para ver las estructuras internas en los cortes de encéfalos humanos.

Sistema límbico. Papez (1937), un neuroanatomista, planteó que un grupo de estructuras encefálicas interconectadas formaba un circuito dedicado principalmente a la motivación y la emoción. Este sistema abarcaba varias regiones de la corteza límbica (descrita anteriormente) y un conjunto de estructuras interconectadas alrededor del centro del prosencéfalo. Un fisiólogo, MacLean (1949), expandió el sistema para incluir otras estructuras y acuñó el término **sistema límbico**. Además de la corteza límbica, las partes más importantes de este sistema son el **hipocampo** («caballito de mar») y la **amígdala** («almendra»), situados al lado del ventrículo lateral en el lóbulo temporal. El **trígono** (también conocido como *fórnix*, «arco») es un haz de axones que conecta el hipocampo con otras regiones encefálicas, incluidos los cuerpos **mamilares** («en forma de mama»), protrusiones en la base del encéfalo que contienen partes del hipotálamo (véase la ***Figura 3.16***).

MacLean destacó que la evolución de este sistema, que incluye la forma primera y más sencilla de corteza cerebral, parece haber coincidido con el desarrollo de respuestas emocionales. Como verá en el Capítulo 13, actualmente sabemos que partes del sistema límbico (en concreto, la formación hipocámpica y la región de la corteza límbica alrededor de esta) participan en el aprendizaje y la memoria. La amígdala y algunas regiones de la corteza límbica están implicadas específicamente en las emociones: sentimiento y expresión de las emociones, recuerdos emocionales y reconocimiento de las señales de emociones en otras personas.

Núcleos basales. Los **núcleos basales** son un conjunto de núcleos subcorticales situados en el prosencéfalo, por debajo de la porción anterior de los ventrículos laterales. Los núcleos son grupos de neuronas de tamaño similar. (La palabra **núcleo,** del griego «nuez», puede significar

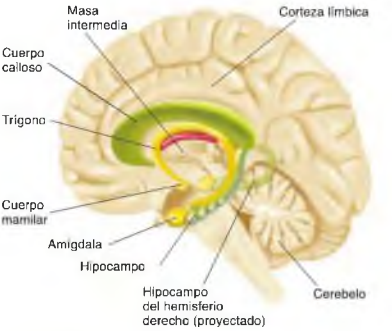


FIGURA 3.16 Componentes principales del sistema límbico
Se ha retirado todo el hemisferio izquierdo, excepto el sistema límbico.

la parte interna del átomo, la estructura celular que contiene los cromosomas y, como en este caso, un conjunto de neuronas situado en el encéfalo.) Los componentes principales de los núcleos basales son el *núcleo caudado*, el *putamen* y el *pálido* («núcleo con cola», «cáscara» y «globo pálido») (véase la ***Figura 3.17***). Los núcleos basales se dedican al control del movimiento. Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson está causada por la degeneración de ciertas neuronas mesencefálicas que envían axones al núcleo caudado y el putamen. Los síntomas de

circunvolución del cíngulo Tira de corteza límbica situada a lo largo de las paredes laterales del canal que separa los hemisferios cerebrales, inmediatamente por encima del cuerpo calloso.
sistema límbico Grupo de regiones encefálicas que incluye los núcleos talámicos anteriores, amígdala, hipocampo, corteza límbica y parte del hipotálamo, así como sus haces de fibras interconectores
▷**hipocampo** Estructura del prosencéfalo en el lóbulo temporal, componente importante del sistema límbico; contiene el hipocampo propio (asta de Ammon), la circunvolución dentada y el subículo.
▷**amígdala** Estructura en el interior del lóbulo temporal rostral, que contiene varios núcleos; pertenece al sistema límbico.
trígono Haz de fibras que conecta el hipocampo con otras partes del encéfalo, como los cuerpos mamilares de hipotálamo; componente del sistema límbico.
cuerpos mamilares Protrusión del fondo del encéfalo en el extremo posterior del hipotálamo, que contiene varios núcleos hipotalámicos; parte del sistema límbico.
núcleos basales Grupo de núcleos subcorticales en el telencéfalo: núcleo caudado, pálido y putamen, partes importantes del sistema motor.
▷**núcleo** Grupo identificable de cuerpos celulares neuronales en el sistema nervioso central.

booksmedicos.org

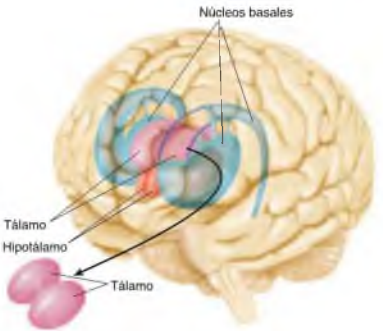


FIGURA 3.17 Núcleos basales y diencéfalo
Los núcleos basales y el diencéfalo (tálamo e hipotálamo) están proyectados en un encéfalo semitransparente.

esta enfermedad son debilidad, temblor, rigidez de las extremidades, problemas de equilibrio y dificultad para iniciar movimientos.

DIENCÉFALO

El segundo componente principal del prosencéfalo, el **diencéfalo,** está situado entre el telencéfalo y el mesencéfalo; rodea el tercer ventrículo. Sus dos estructuras más importantes son el tálamo y el hipotálamo (véase la *Figura 3.17*).

Tálamo. El **tálamo** (del griego *thalamos,* «cámara interior») ocupa la parte dorsal del diencéfalo. Se sitúa cerca de la división entre ambos hemisferios cerebrales, inmediatamente medial y caudal a los núcleos basales. El tálamo tiene dos lóbulos, conectados por un puente de materia gris llamado *masa intermedia,* que penetra en la zona media del tercer ventrículo (vuelva a observar la *Figura 3.17*). La masa intermedia probablemente no sea muy importante, porque muchas personas carecen de ella. No obstante, sirve de punto útil de referencia para estudiar los diagramas del encéfalo; aparece en las Figuras 3.4, 3.15, 3.16 y 3.19.

La mayoría de las aferencias neuronales de la corteza cerebral proviene del tálamo; sin duda, buena parte de la superficie cortical puede dividirse en regiones que reciben proyecciones de zonas específicas del tálamo. Las **fibras de proyección** son grupos de axones que nacen de cuerpos celulares localizados en una región del encéfalo y establecen sinapsis con neuronas situadas en otra región (es decir, se *proyectan* a esas regiones).

El tálamo se divide en varios núcleos. Algunos de ellos reciben información sensitiva de los sistemas sensitivos. A continuación, las neuronas de estos núcleos transmiten la información sensitiva a áreas de proyección sensitiva específicas de la corteza cerebral. Por ejemplo, el **núcleo geniculado lateral** recibe la información del ojo y envía axones a la corteza visual primaria, y el **núcleo geniculado medial** recibe información del oído interno y emite axones a la corteza auditiva primaria. Otros núcleos talámicos se proyectan a regiones específicas de la corteza, pero no transmiten información sensitiva. Por ejemplo, el **núcleo ventrolateral** recibe información del cerebelo y la proyecta a la corteza motora primaria. Y otros núcleos distintos reciben información de una región de la corteza cerebral y la envían a otra. Como veremos en el Capítulo 9, varios núcleos están implicados en el control de la excitabilidad global de la corteza cerebral. Para realizar esta actividad, estos núcleos tienen proyecciones diseminadas a todas las regiones corticales.

Hipotálamo. Como implica su nombre, el **hipotálamo** está situado en la base del encéfalo, por debajo del tálamo. Aunque el hipotálamo es una estructura relativamente pequeña, resulta muy importante. Controla el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino, y organiza conductas ligadas a la supervivencia de la especie: lucha, alimentación, huida y apareamiento.

El hipotálamo está situado a ambos lados de la porción ventral del tercer ventrículo. Es una estructura muy compleja, con muchos núcleos y vías de fibras. La Figura 3.18 muestra su localización y tamaño. Observe que la hipófisis está unida a la base del hipotálamo por el tallo hipofisario. Inmediatamente por delante del tallo hipofisario se encuentra el **quiasma óptico,** donde

▷ **diencéfalo** Región del prosencéfalo que rodea el tercer ventrículo; comprende el tálamo y el hipotálamo.
▷ **tálamo** Porción más grande del diencéfalo, situada por encima del hipotálamo; contiene núcleos que envían información a regiones específicas de la corteza cerebral y reciben información de ellas.
▷ **fibra de proyección** Axón de una neurona en una región encefálica cuyas terminales forman sinapsis con neuronas de otra región.
▷ **núcleo geniculado lateral** Grupo de cuerpos celulares dentro del cuerpo geniculado lateral del tálamo que recibe fibras de la retina y proyecta fibras a la corteza visual primaria.
▷ **núcleo geniculado medial** Grupo de cuerpos celulares dentro del cuerpo geniculado medial del tálamo; recibe fibras del sistema auditivo y proyecta fibras a la corteza auditiva primaria.
▷ **núcleo ventrolateral** Núcleo talámico que recibe aferencias del cerebelo y envía axones a la corteza motora primaria.
▷ **hipotálamo** Grupo de núcleos de diencéfalo situado por debajo de tálamo; participa en la regulación del sistema nervioso autónomo, control de la hipófisis anterior y posterior, e integración de conductas típicas de la especie.
▷ **quiasma óptico** Conexión en forma de X entre los nervios ópticos, situada por debajo de la base del encéfalo, inmediatamente anterior a la hipófisis.

www.medilibros.com

booksmedicos.org

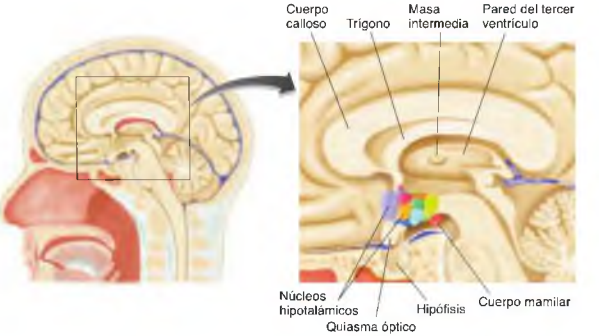


FIGURA 3.18 Vista sagital media de parte del encéfalo

Esta imagen muestra algunos núcleos del hipotálamo. Los núcleos están situados en el lado más alejado de la pared del tercer ventrículo, dentro del hemisferio derecho.

la mitad de los axones de los nervios ópticos (de los ojos) se cruza al otro lado del encéfalo (véase la ***Figura 3.18***). Dentro de algunos capítulos abordaremos la función del hipotálamo en el control de las conductas de supervivencia y de otro tipo, como beber y dormir.

Las hormonas producidas por las células hipotalámicas controlan buena parte del sistema endocrino. Un sistema especial de vasos sanguíneos conecta directamente el hipotálamo con la **hipófisis anterior** (véase la ***Figura 3.19***). Las hormonas hipotalámicas son secretadas por neuronas especializadas llamadas **células neurosecretoras,** situadas cerca de la base del tallo hipofisario. Estas hormonas estimulan la hipófisis anterior para que secrete sus hormonas. Por ejemplo, la *gonadoliberina* provoca que la hipófisis anterior secrete las *gonadotropinas,* que participan en la fisiología de la reproducción y en la conducta.

La mayoría de las hormonas secretadas por la hipófisis anterior controla otras glándulas endocrinas. Por este motivo, la hipófisis anterior ha recibido el nombre de «glándula maestra» del organismo. Por ejemplo, las gonadotropinas estimulan las gónadas (ovarios y testículos) para que secreten las hormonas sexuales femeninas o masculinas. Estas hormonas afectan a células de todo el organismo, incluidas algunas del encéfalo. Otras dos hormonas de la hipófisis anterior, prolactina y hormona somatótropa (hormona del crecimiento), no controlan otras glándulas, sino que funcionan como mensajero final. En otros capítulos se describen los efectos conductuales de muchas de las hormonas de la hipófisis anterior.

El hipotálamo también produce las hormonas de la **hipófisis posterior** y controla su secreción. Estas hormonas son la oxitocina, que estimula la salida de la leche y las contracciones uterinas en el parto, y la vasopresina, reguladora de la producción de orina por parte de los riñones. Son producidas por neuronas hipotalámicas cuyos axones bajan por el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis posterior. Las hormonas se transportan en vesículas a través del axoplasma de esas neuronas y se reúnen en las terminales nerviosas en la hipófisis posterior. Cuando estos axones se activan, las hormonas contenidas en sus terminales nerviosas se liberan y pasan al sistema circulatorio.

Mesencéfalo

El **mesencéfalo** rodea el acueducto cerebral y está compuesto por dos partes principales, techo y tegmento.

TECHO

El **techo** está situado en la porción dorsal del mesencéfalo. Sus estructuras principales son los **tubérculos**

hipófisis anterior Porción anterior de la hipófisis; glándula endocrina cuyas secreciones están controladas por hormonas hipotalámicas.

célula neurosecretora Neurona que secreta una hormona o sustancia tipo hormona.

hipófisis posterior Parte posterior de la hipófisis; glándula endocrina que contiene terminales nerviosas secretoras de hormonas en axones cuyos cuerpos celulares están en el hipotálamo.

mesencéfalo División central de las tres divisiones principales del encéfalo; región encefálica que rodea el acueducto cerebral, compuesta por techo y tegmento.

techo Parte dorsal del mesencéfalo; comprende los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores.

booksmedicos.org

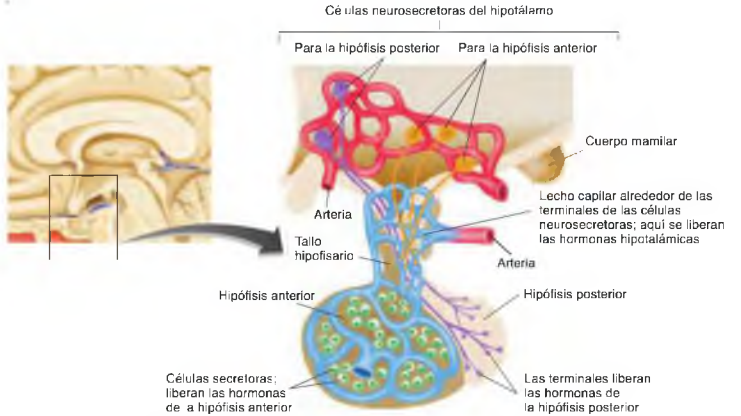


FIGURA 3.19 Hipófisis

Las hormonas liberadas por las células neurosecretoras del hipotálamo llegan a los capilares y son transportadas a la hipófisis anterior, donde controlan la secreción de sus hormonas. Las hormonas de la hipófisis posterior se producen en el hipotálamo y se trasladan en vesículas por medio del transporte axoplásmico.

cuadrigéminos superiores y los **tubérculos cuadrigéminos inferiores,** apreciables en forma de cuatro protuberancias sobre la superficie dorsal del **tronco del encéfalo.** El tronco del encéfalo incluye el mesencéfalo y el rombencéfalo, y recibe este nombre porque eso es exactamente lo que parece, un tronco o tallo. La Figura 3.20 muestra varias vistas del tronco del encéfalo: vistas lateral y posterior del tronco en un encéfalo semitransparente, una vista agrandada del tronco del encéfalo con parte del cerebelo retirada para poner de manifiesto el interior del cuarto ventrículo, y un corte transversal a través del mesencéfalo (véase la ***Figura 3.20***). Los tubérculos cuadrigéminos inferiores pertenecen al sistema auditivo. Los superiores son una parte del sistema visual. En los mamíferos, están implicados principalmente en los reflejos visuales y las reacciones a los estímulos móviles.

TEGMENTO

El **tegmento** («cobertura») está compuesto por la porción del mesencéfalo situada debajo del techo. Comprende el extremo rostral de la formación reticular, varios núcleos que controlan los movimientos oculares, la sustancia gris periacueductal, el núcleo rojo, la sustancia negra y el área tegmental ventral (véase la ***Figura 3.20d***).

La **formación reticular** es una estructura de gran tamaño compuesta por muchos núcleos (más de 90 en total). También está caracterizada por una red difusa e interconectada de neuronas con prolongaciones dendríticas y axónicas complejas. (Ciertamente, *reticulum* significa «red pequeña»; a los primeros anatomistas les llamó la atención el aspecto en red de la formación reticular.) La formación reticular ocupa el centro del tronco del encéfalo, desde el margen inferior del bulbo raquídeo al borde superior del mesencéfalo (observe de nuevo la ***Figura 3.20d***). La formación reticular recibe información sensitiva mediante varias vías, y proyecta axones a la corteza cerebral, el tálamo y la médula espinal. Participa en el sueño y *arousal*, la atención, el tono muscular, el movimiento y varios reflejos vitales. Sus funciones se describen con más detalle en próximos capítulos.

▷ **tubérculos cuadrigéminos superiores** Protrusiones en la zona superior del mesencéfalo; pertenecen al sistema visual.
▷ **tubérculos cuadrigéminos inferiores** Protrusiones en la zona superior del mesencéfalo; pertenecen al sistema auditivo.
▷ **tronco del encéfalo** El «tallo» del encéfalo, del bulbo raquídeo al mesencéfalo, excluido el cerebelo.
▷ **tegmento** Parte ventral del mesencéfalo; comprende la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el núcleo rojo y la sustancia negra.
▷ **formación reticular** Gran red de tejido neuronal situada en la región central del tronco del encéfalo, desde el bulbo raquídeo hasta el diencéfalo.

booksmedicos.org

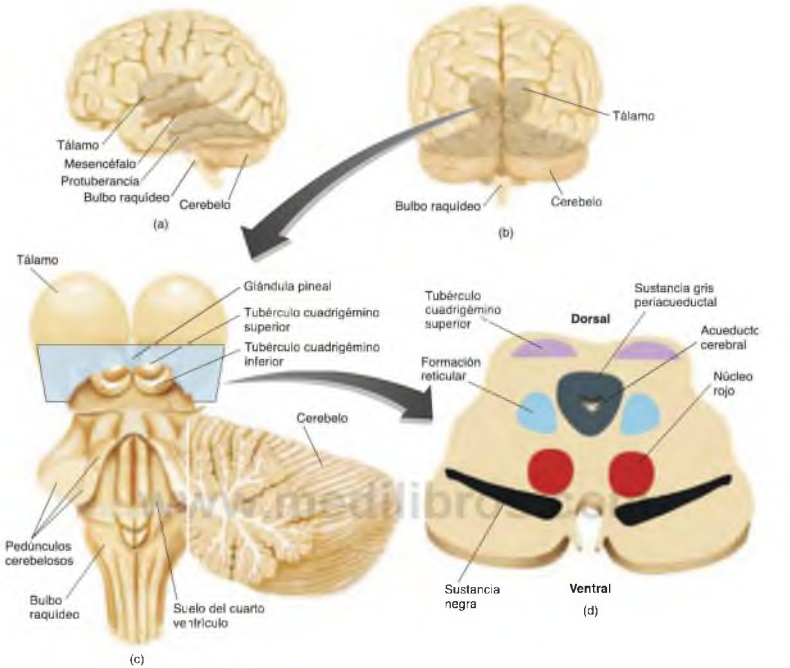


FIGURA 3.20 Cerebelo y tronco del encéfalo

Esta figura presenta: (a) vista lateral de un encéfalo semitransparente, mostrando el cerebelo y el tronco del encéfalo proyectados; (b) vista desde detrás del encéfalo, y (c) vista dorsal del tronco del encéfalo. El hemisferio izquierdo del cerebelo y parte del hemisferio derecho se han retirado para mostrar el interior del cuarto ventrículo y los pedúnculos cerebelosos. El dibujo (d) muestra un corte transversal del mesencéfalo.

La **sustancia gris periacueductal** recibe este nombre porque está compuesta mayormente por cuerpos celulares de neuronas («sustancia gris», a diferencia de la «sustancia blanca» de haces de axones) que rodean el acueducto cerebral en el punto en que este pasa del tercer al cuarto ventrículo. La sustancia gris periacueductal contiene circuitos neuronales que controlan secuencias de movimientos constitutivas de conductas típicas de la especie, por ejemplo, lucha y apareamiento. Como veremos en el Capítulo 7, los opiáceos tipo morfina reducen la sensibilidad de un organismo al dolor, estimulando receptores de neuronas situadas en esta región.

El **núcleo rojo** y la **sustancia negra** son componentes importantes del sistema motor. Un haz de axones que nace del núcleo rojo constituye uno de los dos sistemas

sustancia gris periacueductal Región mesencefálica que rodea el acueducto cerebral; contiene circuitos neuronales implicados en conductas típicas de la especie.

núcleo rojo Núcleo mesencefálico de gran tamaño que recibe aferencias del cerebelo y la corteza motora, y envía axones a neuronas motoras de la médula espinal.

sustancia negra Región del tegmento de color oscuro cuyas neuronas se comunican con el núcleo caudado y el putamen en los núcleos basales.

booksmedicos.org

principales de fibras que transmiten información motora desde la corteza cerebral y el cerebelo a la médula espinal. La sustancia negra contiene neuronas cuyos axones proyectan al núcleo caudado y el putamen, componentes de los núcleos basales. Como veremos en el Capítulo 4, la degeneración de estas neuronas causa la enfermedad de Parkinson.

Romboencéfalo

El **romboencéfalo,** que rodea el cuarto ventrículo, tiene dos partes principales, metencéfalo y mielencéfalo.

METENCÉFALO

El metencéfalo está compuesto por la protuberancia y el cerebelo.

Cerebelo. El **cerebelo** («cerebro pequeño»), con sus dos hemisferios, parece una versión en miniatura del cerebro. Está recubierto por la **corteza cerebelosa** y tiene un conjunto de **núcleos cerebelosos profundos.** Estos núcleos reciben proyecciones de la corteza cerebelosa y ellos mismos envían eferencias fuera del cerebelo, a otras partes del encéfalo. Cada hemisferio cerebeloso está unido a la superficie dorsal de la protuberancia por haces de axones, los **pedúnculos cerebelosos** superior, medio e inferior (pedúnculo, «pie pequeño») (véase la ***Figura 3.20c***).

Las lesiones del cerebelo afectan a la bipedestación, deambulación y realización de movimientos coordinados. (Un pianista virtuoso o cualquier otro músico le debe mucho a su cerebelo.) El cerebelo recibe información visual, auditiva, vestibular y somatosensitiva, y también le llega información acerca de movimientos de músculos individuales dirigidos por el encéfalo. El cerebelo integra esta información y modifica la conducta motora final, ejerciendo un efecto coordinador y suavizador sobre los movimientos. Las lesiones cerebelosas provocan movimientos espasmódicos, mal coordinados y exagerados; las lesiones extensas del cerebelo impiden incluso permanecer de pie. El Capítulo 8 se ocupa de la anatomía y las funciones del cerebelo con más detalle.

Protuberancia. La **protuberancia,** una protrusión grande en el tronco del encéfalo, está situada entre el mesencéfalo y el bulbo raquídeo, inmediatamente ventral al cerebelo. *Pons,* el nombre latino de la protuberancia, significa «puente», pero no se parece realmente a uno (vuelva atrás para observar las ***Figuras 3.15*** y ***3.20a***). La protuberancia contiene en su zona central una porción de la formación reticular, incluidos algunos núcleos que parecen ser importantes para el sueño y *arousal.* También tiene un gran núcleo que envía información desde la corteza cerebral al cerebelo.

MIELENCÉFALO

El mielencéfalo contiene una estructura principal, el **bulbo raquídeo** (bulbo hace referencia a un ensanchamiento, y raquídeo es el adjetivo de «raquis», o columna vertebral), denominado a menudo solo *bulbo.* Esta estructura es la porción más caudal del tronco del encéfalo; su borde inferior es el extremo rostral de la médula espinal (vuelva a observar las ***Figuras 3.15*** y ***3.20a***). El bulbo contiene parte de la formación reticular, incluidos los núcleos que controlan funciones vitales como la regulación del sistema cardiovascular, la respiración y el tono de los músculos esqueléticos.

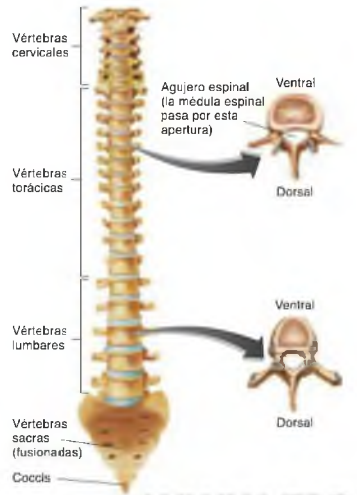
Médula espinal

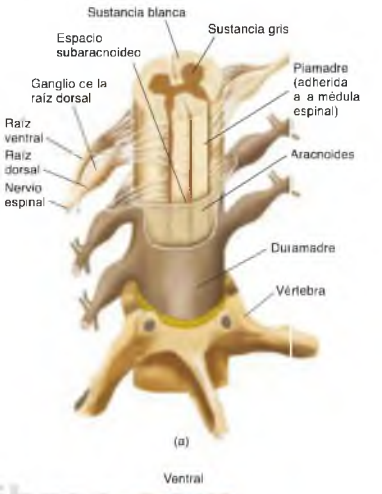
La **médula espinal** es una estructura cónica y alargada, del grosor del dedo meñique, aproximadamente. La función principal de la médula espinal consiste en distribuir las fibras motoras a los órganos efectores del organismo (glándulas y músculos) y recoger la información somatosensitiva para transmitirla al encéfalo. La médula espinal también tiene un cierto grado de autonomía respecto al encéfalo; varios circuitos de control reflejo (algunos se describirán en el Capítulo 8) están localizados en este órgano.

La médula espinal está protegida por la columna vertebral, compuesta por 24 vértebras individuales de las regiones *cervical* (cuello), *torácica* (tórax) y *lumbar* (parte baja de la espalda), y las vértebras fusionadas que componen las porciones *sacra* y *coccígea* de la columna (situadas en la región pélvica). La médula espinal pasa a través de un agujero en cada una de las vértebras *(agujeros vertebrales).* La Figura 3.21 ilustra las divisiones y estructuras de la médula espinal y la columna vertebral (véase la ***Figura 3.21***). La médula espinal solo llena unas dos terceras partes de la longitud de la columna vertebral; el

▷ **romboencéfalo** La más caudal de las tres divisiones principales del encéfalo; comprende el metencéfalo y el mielencéfalo.
▷ **cerebelo** Componente sustancial del encéfalo situado dorsal a la protuberancia; contiene los dos hemisferios cerebelosos, recubiertos por la corteza cerebelosa; es una parte importante del sistema motor.
▷ **corteza cerebelosa** Corteza que recubre la superficie del cerebelo.
▷ **núcleos cerebelosos profundos** Núcleos situados en el interior de los hemisferios cerebelosos; reciben proyecciones de la corteza cerebelosa y envían axones eferentes a otras partes del encéfalo fuera del cerebelo.
▷ **pedúnculo cerebeloso** Uno de los tres haces de axones que unen cada hemisferio cerebeloso con la protuberancia dorsal.
▷ **protuberancia** Región del metencéfalo rostral al bulbo raquídeo, caudal al mesencéfalo y ventral al cerebelo.
▷ **bulbo raquídeo** Porción más caudal del encéfalo; localizado en el mielencéfalo, inmediatamente rostral a la médula espinal.
▷ **médula espinal** Cordón de tejido nervioso que se extiende caudalmente desde el bulbo raquídeo.

booksmedicos.org





www.medilibros.com

FIGURA 3.21 Vista ventral de la columna vertebral
Los detalles muestran la anatomía de las vértebras óseas.

resto del espacio está ocupado por una masa de **raíces espinales** que forman la **cola de caballo** (vuelva atrás para observar la ***Figura 3.3a***).

Al inicio del desarrollo embrionario, la columna vertebral y la médula espinal tienen la misma longitud. A medida que progresa el desarrollo, la columna crece más rápido que la médula. Esta velocidad de crecimiento distinta hace que las raíces espinales se desplacen hacia abajo; las raíces más caudales recorren la máxima distancia antes de salir por los agujeros sitos entre las vértebras, formando así la cola de caballo. Para lograr la **anestesia epidural** usada en ocasiones en cirugía pélvica o el parto, es posible inyectar un anestésico local en el LCR contenido dentro del saco de duramadre que rodea la cola de caballo. El fármaco bloquea la conducción en los axones de la cola de caballo.

La Figura 3.22a muestra una porción de la médula espinal, con las capas de meninges que la envuelven. De cada lado de la médula surgen pequeños haces de fibras dispuestos en dos líneas rectas a lo largo de su superficie dorsolateral y ventrolateral. Estos haces se fusionan en grupos y se convierten en los 31 pares de **raíces dorsales** y **raíces ventrales.** Las raíces dorsales y ventrales se unen cuando atraviesan los agujeros intervertebrales, convirtiéndose en los nervios espinales (véase la ***Figura 3.22a***).

FIGURA 3.22 Vista ventral de la médula espinal
Esta figura presenta: (a) porción de la médula espinal, con las capas de las meninges y la relación de la médula espinal con la columna vertebral, y (b) corte transversal de la médula espinal. Las vías ascendentes están en azul, y las descendentes, en rojo.

▷ **raíz espinal** Haz de axones rodeado por tejido conjuntivo presente en parejas, que se fusionan y forman un nervio espinal.
▷ **cola de caballo** Conjunto de raíces espinales situadas caudalmente al final de la médula espinal.
▷ **anestesia epidural** Anestesia y parálisis de la parte inferior del organismo producidas por la inyección de un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo que rodea la cola de caballo.
▷ **raíz dorsal** Raíz espinal que contiene fibras sensitivas entrantes (aferentes).
▷ **raíz ventral** Raíz espinal que contiene fibras motoras salientes (eferentes).

booksmedicos.org

La Figura 3.22b muestra un corte transversal de la médula espinal. Al igual que el encéfalo, la médula está compuesta por sustancia blanca y sustancia gris. A diferencia del encéfalo, la sustancia blanca medular (consistente en haces ascendentes y descendentes de axones mielinizados) está por fuera; la sustancia gris (mayormente cuerpos neuronales y axones cortos no mielinizados) se encuentra por dentro. En la Figura 3.22b, las vías ascendentes están dibujadas en azul, y las descendentes, en rojo (véase la ***Figura 3.22b***).

RESUMEN INTERMEDIO

Sistema nervioso central

El encéfalo está compuesto por tres divisiones principales, organizadas alrededor de las tres cámaras del tubo que se desarrolla al comienzo de la vida embrionaria: prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo. La Figura 3.8 ilustra el desarrollo del tubo neural en el sistema nervioso central maduro, y la Tabla 3.2 resume las divisiones y subdivisiones principales del encéfalo.

En la primera fase del desarrollo encefálico, la división simétrica de las células progenitoras de las zonas ventricular y subventricular, que revisten el tubo neural, aumenta el tamaño. Durante la segunda fase, la división asimétrica de estas células da origen a las neuronas, que se desplazan por las fibras de las células gliales radiales hasta su localización final. Allí, las neuronas desarrollan dendritas y axones, y establecen conexiones sinápticas con otras neuronas. Posteriormente, las neuronas que no han conseguido desarrollar un número suficiente de conexiones sinápticas mueren por apoptosis. Aunque el desarrollo básico del sistema nervioso está controlado genéticamente, la estimulación sensorial refina los detalles. Además, los circuitos neuronales del encéfalo, incluso aunque este haya alcanzado la madurez plena, pueden modificarse por la experiencia.

La duplicación de genes, especialmente de los genes maestro que controlan grupos de otros genes, facilitó el aumento de la complejidad del encéfalo durante el proceso evolutivo. Cuando un gen se duplica, una de las copias puede seguir realizando funciones vitales, dejando a la otra copia para «experimentar» mediante mutaciones. El gran tamaño del encéfalo humano, respecto a los encéfalos de otros primates, parece haberse conseguido básicamente alargando el primer y segundo periodo del desarrollo cerebral, y las anfractuosidades se producen por la división de células progenitoras de la ZSV interna que no están ancladas a la pared del tubo neural.

El prosencéfalo, que rodea el tercer ventrículo y los ventrículos laterales, está compuesto por el telencéfalo y el diencéfalo. El telencéfalo contiene la corteza cerebral, el sistema límbico y los núcleos basales. La corteza cerebral está organizada en lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital. La cisura de Rolando divide al lóbulo frontal, dedicado específicamente al movimiento y la planificación del movimiento, de los otros tres lóbulos, que se ocupan básicamente de la percepción y el aprendizaje. El sistema límbico, compuesto por la corteza límbica, el hipocampo y la amígdala, participa en las emociones, la motivación y el aprendizaje. Los núcleos basales están implicados en el control del movimiento. El diencéfalo consiste en el tálamo, que dirige información a la corteza cerebral y la recibe de esta, y el hipotálamo, controlador del sistema endocrino, que también modula conductas típicas de la especie.

El mesencéfalo, que rodea el acueducto cerebral, está compuesto por el techo y el tegmento. El techo participa en la audición y el control de reflejos visuales y reacciones ante estímulos móviles. El tegmento contiene la formación reticular, importante para el sueño, *arousal* y movimiento; la sustancia gris periacueductal, que controla varias conductas típicas de la especie; y el núcleo rojo y la sustancia negra, componentes ambos del sistema motor. El romboencéfalo, que rodea el cuarto ventrículo, está compuesto por el cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. El cerebelo es muy importante para la integración y coordinación de los movimientos. La protuberancia contiene algunos núcleos importantes para el sueño y *arousal*. El bulbo raquídeo participa, asimismo, en el sueño y *arousal*, pero también en el control del movimiento y control de funciones vitales, como frecuencia cardíaca, respiración y presión arterial.

La parte externa de la médula espinal está compuesta por sustancia blanca: axones que transmiten información hacia arriba o abajo. La sustancia gris central contiene cuerpos celulares.

booksmedicos.org

Sistema nervioso periférico

El encéfalo y la médula espinal se comunican con el resto del organismo a través de los pares craneales y los nervios espinales. Estos pertenecen al sistema nervioso periférico, que transmite información sensitiva al sistema nervioso central y envía los mensajes del sistema nervioso central a los músculos y las glándulas del resto del organismo.

Nervios espinales

Los **nervios espinales** nacen de la unión de las raíces dorsales y ventrales de la médula espinal. Salen de la columna vertebral y llegan a los músculos o receptores sensitivos que inervan, ramificándose repetidamente en el camino. Las ramas de los nervios espinales siguen a menudo a los vasos sanguíneos, especialmente aquellas que inervan músculos esqueléticos (vuelva atrás para observar una vez más la ***Figura 3.3***).

Ahora pasemos a considerar las vías por las que la información sensitiva entra en la médula espinal y la información motora sale de esta. Los cuerpos celulares de todos los axones que transportan información al encéfalo y la médula espinal están situados fuera del SNC. (La única excepción es el sistema visual; la retina del ojo es realmente una parte del encéfalo.) Estos axones entrantes se denominan **axones aferentes,** porque «discurren hacia» el SNC. Los cuerpos celulares que dan origen a los axones transportadores de información somatosensitiva a la médula espinal están situados en los **ganglios de las raíces dorsales,** protuberancias redondeadas de la raíz dorsal (véase la ***Figura 3.23***). Estas neuronas son del tipo unipolar, descrito en el Capítulo 2. El tallo axónico se divide cerca del cuerpo celular, enviando una rama a la médula espinal y la otra al órgano sensitivo. Hay que destacar que todos los axones de la raíz dorsal transportan información somatosensitiva.

Los cuerpos celulares que dan origen a la raíz ventral están situados en la sustancia gris de la médula espinal. Los axones de estas neuronas multipolares salen de la médula a través de una raíz ventral, que se une a la raíz dorsal para formar un nervio espinal. Los axones que salen de la médula a través de las raíces ventrales controlan músculos y glándulas. Se denominan **axones eferentes** porque «discurren alejándose» del SNC (observe de nuevo la ***Figura 3.23***).

▷ **nervio espinal** Nervio periférico unido a la médula espinal.
▷ **axón aferente** Axón dirigido hacia el sistema nervioso central, que transporta información sensitiva.
▷ **ganglio de la raíz dorsal** Abultamiento en una raíz dorsal que contiene los cuerpos celulares de las neuronas del nervio espinal aferente.
▷ **axón eferente** Axón que se aleja del sistema nervioso central y transporta órdenes motoras a músculos y glándulas.

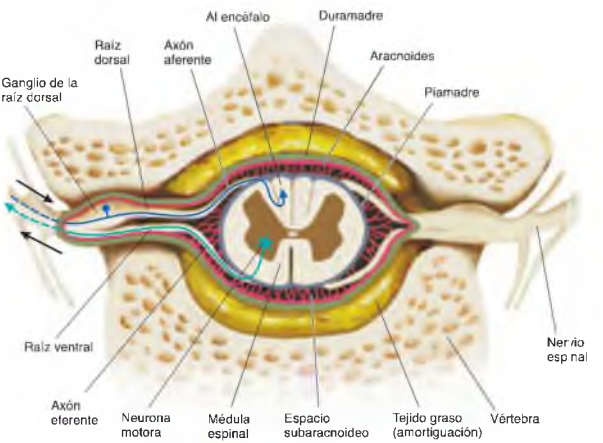


FIGURA 3.23 Corte transversal de la médula espinal
Esta figura muestra las rutas que siguen los axones aferentes y eferentes por las raíces dorsal y ventral.

booksmedicos.org

Pares craneales

En la superficie ventral del encéfalo hay 12 parejas de **pares craneales.** La mayoría de estos nervios se dedica a funciones sensitivas y motoras de la cabeza y el cuello. Uno de ellos, el *décimo (X),* o **nervio vago,** regula las funciones de órganos situados en la cavidad torácica y la abdominal. Se denomina *vago* (del latín *vagus,* «errante») porque sus ramas vagabundean por las cavidades torácica y abdominal (la palabra *vagabundo* comparte la misma raíz). La Figura 3.24 presenta una vista de la base encefálica y muestra los pares craneales y las estructuras inervadas por ellos. Tenga en cuenta que las fibras eferentes (motoras) están dibujadas en rojo, y las aferentes (sensitivas), en azul (véase la ***Figura 3.24***).

Como mencionamos en la sección anterior, los cuerpos celulares de las fibras nerviosas sensitivas que llegan al encéfalo y la médula espinal (excepto en el sistema visual) están situados fuera del sistema nervioso

▷ **par craneal** Nervio periférico unido directamente al encéfalo.
▷ **nervio vago** El más grande de los pares craneales, contiene fibras eferentes de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo para los órganos de las cavidades torácica y abdominal.

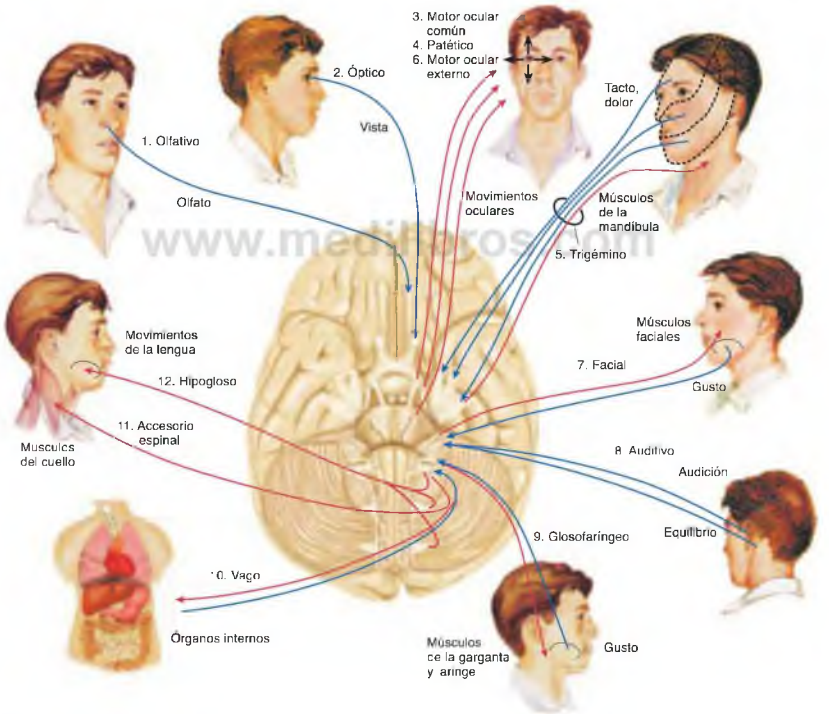


FIGURA 3.24 Pares craneales

La figura presenta los 12 pares craneales y las regiones y funciones de las que se ocupan. Las líneas rojas indican axones que controlan músculos o glándulas; las líneas azules denotan axones sensitivos.

booksmedicos.org

central. La información somatosensitiva (y el sentido del gusto) se recibe de neuronas unipolares a través de los pares craneales. La información auditiva, vestibular y visual llega gracias a las fibras de neuronas bipolares (descritas en el Capítulo 2). La información olfatoria alcanza el encéfalo a través de los **bulbos olfativos,** que reciben información de los receptores olfativos de la nariz. Los bulbos olfativos son estructuras complejas que contienen una cantidad considerable de circuitos neuronales; realmente, son parte del encéfalo. Los mecanismos sensoriales se describen con más detalle en los Capítulos 6 y 7.

Sistema nervioso autónomo

La parte del sistema nervioso periférico que hemos estudiado hasta ahora, la que recibe información sensitiva de los órganos sensitivos y que controla los movimientos de los músculos esqueléticos, se denomina **sistema nervioso somático.** La otra rama del sistema nervioso periférico, el **sistema nervioso autónomo (SNA),** está dedicada a la regulación del músculo liso, el cardíaco y las glándulas (*autónomo* significa «con autogobierno»). El músculo liso está en la piel (asociado a los folículos pilosos), los vasos sanguíneos, los ojos (controla el tamaño de la pupila y la acomodación del cristalino), y las paredes y esfínteres del intestino, la vesícula biliar y la vejiga urinaria. Con tan solo describir los órganos inervados por el sistema nervioso autónomo es posible indicar la función de este sistema: regular los «procesos vegetativos» del organismo.

El SNA está compuesto por dos sistemas anatómicamente distintos, la *división simpática* y la *división parasimpática.* Con unas pocas excepciones, los órganos corporales están inervados por ambas subdivisiones, y cada una de ellas ejerce un efecto diferente. Por ejemplo, la división simpática acelera la frecuencia cardíaca, mientras que la parasimpática la ralentiza.

DIVISIÓN SIMPÁTICA DEL SNA

La **división simpática** participa mayoritariamente en actividades asociadas al gasto de energía procedente de reservas almacenadas en el organismo. Por ejemplo, cuando un organismo está nervioso, el sistema simpático aumenta el flujo sanguíneo de los músculos esqueléticos, estimula la secreción de adrenalina (con el resultado de aumento de la frecuencia cardíaca y de la concentración de glucosa sanguínea), y provoca piloerección (erección del pelaje en los mamíferos que lo tienen y producción de la «piel de gallina» en los humanos).

Los cuerpos celulares de las neuronas motoras simpáticas están situados en la sustancia gris de las regiones torácica y lumbar de la médula espinal (por eso, al sistema nervioso simpático también se le conoce como *sistema toracolumbar*). Las fibras de estas neuronas salen por las raíces ventrales. Tras unirse a los nervios espinales, las fibras se ramifican y llegan a los **ganglios simpáticos** (no deben confundirse con los ganglios de la raíz dorsal). La Figura 3.25 muestra la relación de estos ganglios con la médula espinal. Hay que destacar que los ganglios simpáticos individuales están conectados a los ganglios cercanos sitos por encima y por debajo, formando así la **cadena de ganglios simpáticos** (véase la ***Figura 3.25***).

Los axones que salen de la médula espinal a través de la raíz ventral pertenecen a las **neuronas preganglionares.** Los axones preganglionares simpáticos llegan a los ganglios de la cadena simpática. La mayoría de los axones forma sinapsis en este lugar, pero otros atraviesan los ganglios y llegan a uno de los ganglios simpáticos situados en los órganos internos. Con una sola excepción (citada en el siguiente párrafo), todos los axones preganglionares simpáticos forman sinapsis con neuronas localizadas en uno de los ganglios. Las neuronas con las que establecen sinapsis se denominan **neuronas posganglionares.** Las neuronas posganglionares envían axones a los órganos diana, como intestino, estómago, riñones y glándulas sudoríparas (véase la ***Figura 3.25***).

El sistema nervioso simpático controla la **médula suprarrenal,** un grupo de células dispuestas en el centro de la glándula suprarrenal. La médula suprarrenal se parece mucho a un ganglio simpático. Está inervada por axones preganglionares, y sus células secretoras son muy parecidas a las neuronas simpáticas posganglionares.

▷ **bulbo olfativo** Protrusión al extremo del nervio olfativo; recibe información de los receptores olfativos.

▷ **sistema nervioso somático** Parte del sistema nervioso periférico que controla el movimiento de los músculos esqueléticos o transmite la información somatosensitiva al sistema nervioso central.

▷ **sistema nervioso autónomo (SNA)** Porción del sistema nervioso periférico que controla las funciones vegetativas del organismo.

▷ **división simpática** Porción del sistema nervioso autónomo que controla las funciones acompañantes del arousal y el gasto de energía.

▷ **ganglios simpáticos** Abultamientos que contienen sinapsis entre las neuronas preganglionares y las posganglionares del sistema nervioso simpático.

▷ **cadena de ganglios simpáticos** Una de la pareja de grupos de ganglios simpáticos localizados ventrolateralmente a la columna vertebral.

▷ **neurona preganglionar** Neurona eferente de sistema nervioso autónomo cuyo cuerpo celular está localizado en el núcleo de un par craneal o en el asta intermedia de la sustancia gris medular, y cuyas terminales nerviosas establecen sinapsis con las neuronas posganglionares en los ganglios autónomos.

▷ **neurona posganglionar** Neuronas del sistema nervioso autónomo que formar sinapsis directamente con su órgano diana.

▷ **médula suprarrenal** Porción interna de la glándula suprarrenal, situada encima del riñón y controlada por fibras nerviosas simpáticas; secreta adrenalina y noradrenalina.

booksmedicos.org

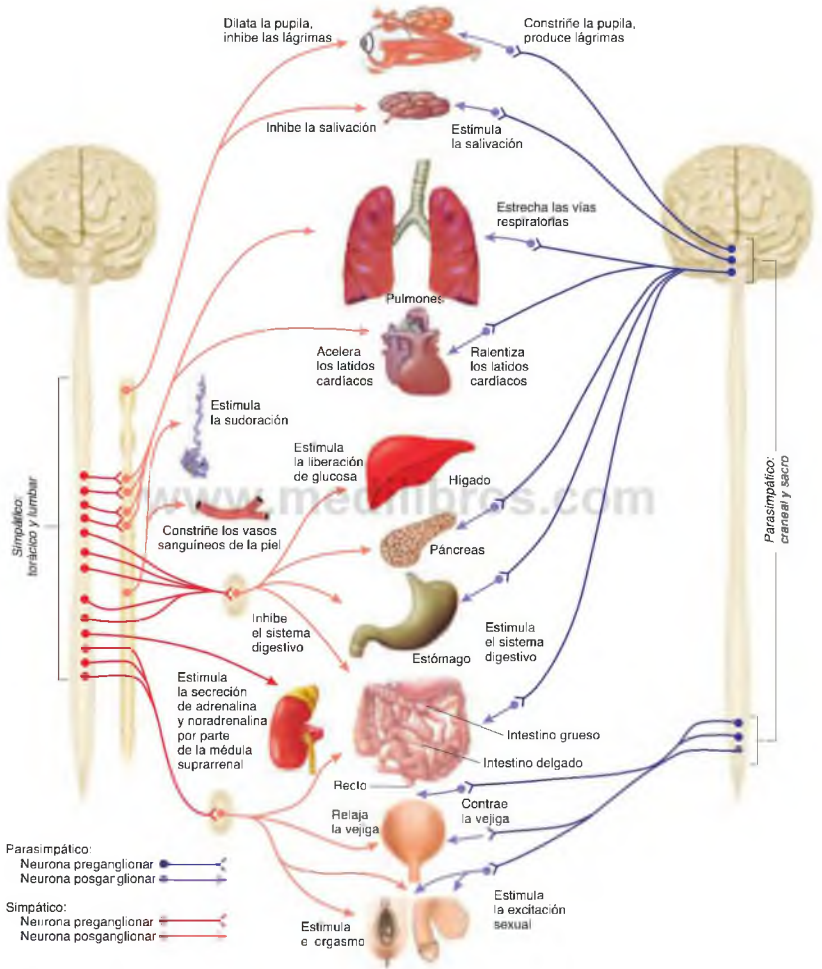


FIGURA 3.25 Sistema nervioso autónomo

Esta figura esquemática muestra los órganos diana y las funciones realizacas por las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

booksmedicos.org

Estas células secretan adrenalina y noradrenalina al ser estimuladas. Ambas hormonas funcionan básicamente como sustancias complementarias de los efectos neuronales directos de la actividad simpática; por ejemplo, aumentan el flujo sanguíneo de los músculos y hacen que los nutrientes almacenados se degraden a glucosa en las células musculares esqueléticas, aumentando así la energía disponible para esas células.

Las terminales nerviosas de los axones simpáticos preganglionares secretan acetilcolina. Las terminales nerviosas de los órganos diana, que pertenecen a los axones posganglionares, secretan otro neurotransmisor, la noradrenalina. (Las glándulas sudoríparas son una excepción a esta regla, porque están inervadas por terminales nerviosas secretoras de acetilcolina.)

DIVISIÓN PARASIMPÁTICA DEL SNA

La **división parasimpática** del sistema nervioso autónomo se ocupa de actividades implicadas en el incremento de la energía almacenada en el organismo. Estas actividades abarcan la salivación, motilidad gástrica e intestinal, secreción de jugos digestivos y aumento del flujo sanguíneo al sistema gastrointestinal.

Los cuerpos celulares que dan origen a los axones preganglionares en el sistema nervioso parasimpático se encuentran en dos regiones: los núcleos de algunos pares craneales (especialmente del nervio vago) y el asta intermedia de la sustancia gris en la región sacra de la médula espinal. Así pues, la división parasimpática del SNA recibe a menudo el nombre de *sistema craneosacro*. Los ganglios parasimpáticos están situados muy cerca de sus órganos diana; por tanto, las fibras posganglionares son relativamente cortas. Las terminales nerviosas de las neuronas pre- y posganglionares del sistema parasimpático secretan acetilcolina.

La ***Tabla 3.3*** resume las divisiones principales del sistema nervioso periférico.

▷ **división parasimpática** Parte del sistema nervioso autónomo que controla las funciones propias del estado de relajación.

TABLA 3.3 Divisiones principales del sistema nervioso periférico

Sistema nervioso somático	Sistema nervioso autónomo (SNA)
Nervios espinales	**Rama simpática**
Aferentes desde los órganos sensitivos	Nervios espinales (de las regiones torácica y lumbar)
Eferentes a los músculos	Ganglios simpáticos
Pares craneales	**Rama parasimpática**
Aferentes desde los órganos sensitivos	Pares craneales (III, VII, IX y X)
Eferentes a los músculos	Nervios espinales (de la región sacra)
	Ganglios parasimpáticos (adyacentes a órganos diana)

www.medicos.com

RESUMEN INTERMEDIO

Sistema nervioso periférico

Los nervios espinales y los pares craneales envían axones sensitivos al sistema nervioso central y trasladan axones motores procedentes de este. Los nervios espinales están formados por la unión de las raíces dorsales, que contienen axones entrantes (aferentes), y las raíces ventrales, compuestas por axones salientes (eferentes). El sistema nervioso autónomo tiene dos divisiones: la rama simpática, que controla actividades que tienen lugar durante la excitación o el ejercicio intenso, como aumento de la frecuencia cardíaca, y la rama parasimpática, que controla actividades producidas durante la relajación, como reducción de la frecuencia cardíaca y aumento de la actividad del sistema digestivo. Las vías del sistema nervioso autónomo contienen axones preganglionares, desde el encéfalo o la médula a los ganglios simpáticos o parasimpáticos, y axones posganglionares, de los ganglios al órgano diana. La médula suprarrenal, que secreta adrenalina y noradrenalina, está controlada por los axones del sistema nervioso simpático.

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Explique el origen de los nombres de las estructuras encefálicas y los términos usados para indicar direcciones y planos de corte.
2. Describa la vascularización del encéfalo, las meninges, el sistema ventricular y el flujo de líquido cefalorraquídeo a través del encéfalo y su producción.
3. Resuma el desarrollo del sistema nervioso central y la evolución del encéfalo humano.
4. Describa el telencéfalo, una de las dos estructuras principales del prosencéfalo.
5. Explique las dos estructuras principales del diencéfalo.
6. Describa las dos estructuras principales del mesencéfalo, las del romboencéfalo, y la médula espinal.
7. Explique el sistema nervioso periférico, incluidas las dos divisiones del sistema nervioso autónomo.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

SISTEMA NERVIOSO

Para entender la función del sistema nervioso, primero hay que conocer su estructura y desarrollo. El encéfalo virtual contiene dos módulos que le ayudarán a dominar el material. El módulo **Desarrollo del sistema nervioso** muestra las divisiones principales del encéfalo. El módulo **Sistema nervioso** le ayudará a familiarizarse con los nombres y las localizaciones de estructuras más específicas (p. ej., ventrículos) y las regiones encefálicas.

booksmedicos.org

capítulo

4

Psicofarmacología

Sumario

- **Principios de psicofarmacología**
  - Farmacocinética
  - Eficacia de los fármacos
  - Efectos de la administración repetida
  - Efecto placebo
  - ***Resumen intermedio***
- **Lugares de acción de los fármacos**
  - Efectos sobre la producción de neurotransmisores
  - Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de neurotransmisores
  - Efectos sobre los receptores
  - Efectos sobre la recaptación o destrucción de neurotransmisores
  - ***Resumen intermedio***
- **Neurotransmisores y neuromoduladores**
  - Acetilcolina
  - Monoaminas
  - Aminoácidos
  - Péptidos
  - Lípidos
  - Nucleósidos
  - Gases solubles
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Hace unos años pasé el curso académico en un centro de investigación neurológica asociado al hospital universitario de un centro médico. Una mañana, mientras tomaba el desayuno, leí un suelto en el periódico acerca de un hombre ingresado por botulismo. Horas después, asistí al seminario semanal en el que el jefe de Neurología comentaba casos interesantes presentados por los residentes. Descubrí sorprendido que iríamos a ver al señor con botulismo.

Pasamos a la unidad de cuidados intensivos y vimos que el hombre estaba claramente en vías de recuperación. Tenía la cara pálida y la voz débil, pero ya no necesitaba el respirador. No había mucho más que ver, así que volvimos a la sala y comentamos el caso.

Unos días atrás, antes de cenar, el Sr. F. había abierto un bote de espárragos envasados por su familia. Inmediatamente notó que olía raro. Como la familia había cultivado los espárragos en el huerto, le costaba tirarlos. No obstante, decidió que no correría riesgos. Metió una cuchara en el líquido de la conserva y se la llevó a la boca, tocándola simplemente con la lengua. No sabía bien, así que no lo tragó, sino que sacó la lengua y la lavó abundantemente con agua del grifo. Tiró los espárragos a la basura.

Cerca de una hora después, cuando toda la familia estaba acabando de cenar, el Sr. F. descubrió que veía doble. Alarmado, pidió a su esposa que le llevara al hospital. Una vez en el Servicio de Urgencias, le vio un residente de Neurología, que le preguntó, «Sr. F., ¿no habrá comido hace poco conservas caseras, verdad?»

Al averiguar que un poco del líquido del bote de espárragos sospechoso había entrado en contacto con la lengua, el residente pidió una ampolla de antitoxina botulínica a la farmacia. Mientras llegaba, sacó sangre al Sr. F. y la remitió al laboratorio para realizar pruebas in vivo con ratones. Después, administró la toxina al paciente, pero era obvio que llegaba demasiado tarde: el Sr. F. mostraba signos claros de debilidad muscular y tenía dificultades para respirar. Le subieron inmediatamente a la unidad de cuidados intensivos, donde iniciaron la ventilación mecánica. Aunque el paciente quedó completamente paralizado, el sistema de soporte vital hizo lo que su nombre indica, y recuperó el control de los músculos.

Lo que más me fascinó fueron las pruebas *in vivo* dirigidas a detectar la presencia de toxina botulínica en la sangre del Sr. F. El plasma extraído de la sangre se inyectó a varios ratones: la mitad de ellos habían recibido previamente antitoxina botulínica. Los ratones pretratados sobrevivieron, mientras que los otros murieron. Imagínese: el Sr. F. solo había tocado unas cuantas gotas del líquido contaminado con la lengua, a la que inmediatamente después echó agua abundante, pero ya había pasado al torrente sanguíneo la suficiente toxina como para que una pequeña cantidad de plasma matara a un ratón. Por cierto, estudiaremos el efecto farmacológico de la toxina botulínica en una de las secciones de este capítulo.

El Capítulo 2 presentó las células del sistema nervioso y el Capítulo 3 describió su estructura básica. Ahora es el momento de ampliar esta información introduciendo el campo de la psicofarmacología. La **psicofarmacología** es el estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central y (por supuesto) sobre la conducta. (En griego, *pharmacon* quiere decir «fármaco/droga».)

Pero, ¿qué *es* un fármaco? Como sucede con muchas palabras, esta tiene varios significados diferentes en inglés *(drug)*. Por una parte, denota la medicación que obtendríamos en una farmacia, una sustancia química que posee efectos terapéuticos sobre una enfermedad o sus síntomas. En otro contexto, la palabra inglesa hace referencia a una sustancia de la que probablemente se abuse, como heroína o cocaína, que en español traduciríamos por droga. El significado usado en este libro (y el aceptado habitualmente por los farmacólogos) es «sustancia química exógena innecesaria para el funcionamiento celular normal que altera significativamente las funciones de ciertas células del organismo cuando se administra en dosis relativamente bajas». Como el tema de este capítulo es la *psico*farmacología, solo nos ocuparemos de las sustancias que alteran las funciones de células del sistema nervioso. El término *exógeno* descarta los mensajeros químicos producidos por el organismo, como neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas (*exógeno* significa «de origen externo», es decir, producido fuera del organismo). Los mensajeros químicos generados por el organismo no son fármacos, aunque sí se clasifican como tales ciertas sustancias químicas sintéticas que producen sus mismos efectos (también algunas

psicofarmacología Estudio de los efectos de los compuestos sobre el sistema nervioso y la conducta.

booksmedicos.org

son drogas). La definición también excluye a nutrientes esenciales, como proteínas, grasas, hidratos de carbono, minerales y vitaminas, componentes necesarios de una dieta sana. Por último, determina que los fármacos son eficaces en dosis bajas. Este matiz es importante, porque cualquier sustancia en grandes cantidades, incluso una tan vulgar como la sal común, altera las funciones de las células.

Como veremos en este capítulo, los compuestos tienen *efectos* y *lugares de acción*. Los **efectos farmacológicos** son los cambios que observamos en los procesos fisiológicos y la conducta del animal. Por ejemplo, los efectos de la morfina, la heroína y otros opiáceos son una menor sensibilidad al dolor, ralentización del sistema digestivo, sedación, relajación muscular, constricción de las pupilas y euforia. Los **lugares de acción** de los compuestos son los puntos en que las moléculas de estos interactúan con otras moléculas situadas sobre la superficie o en el interiorde las células, afectando así a algunos procesos bioquímicos de esas células. Por ejemplo, los lugares de acción de los opiáceos son receptores especializados sitos en la membrana de ciertas neuronas. Cuando las moléculas de opiáceos se acoplan a estos receptores y los activan, los compuestos alteran la actividad de estas neuronas y ejercen sus efectos. Este capítulo se ocupa de los efectos farmacológicos y también de los lugares de acción.

La psicofarmacología es un campo importante de la neurociencia. Ha sido la responsable del desarrollo de fármacos psicoterapéuticos, usados para tratar trastornos psicológicos y conductuales. También ha proporcionado herramientas que permitieron a otros investigadores estudiar las funciones de células del sistema nervioso y las conductas controladas por circuitos neuronales concretos.

Este capítulo no es el único del libro que se ocupa del tema de la psicofarmacología. En otros capítulos se expone el uso de compuestospara investigar las características de los circuitos neuronales implicados en el control de la percepción, memoria y conducta. Además, los Capítulos 16 y 17 abordan el empleo de fármacos en el estudio y tratamiento de trastornos mentales como la esquizofrenia, la depresión y los trastornos de ansiedad, y el Capítulo 18 versa sobre la fisiología de la drogadicción.

Principios de psicofarmacología

Este capítulo comienza con una descripción de los principios básicos de la psicofarmacología: vías de administración de los fármacos y su destino dentro del organismo. La segunda sección se ocupa de los lugares de acción, y la última está dedicada a neurotransmisores y neuromoduladores específicos y los efectos fisiológicos y conductuales de compuestos concretos que interactúan con ellos.

Farmacocinética

Para ser eficaz, un fármaco debe llegar a sus lugares de acción. Así pues, las moléculas del fármaco tienen que entrar en el organismo y después incorporarse al torrente sanguíneo para que puedan ser transportadas al órgano (a veces, órganos) sobre el que actúan. Una vez allí, deben salir de la sangre y contactar con las moléculas con las que interaccionan. Para casi todos los fármacos que nos interesan, esto significa que las moléculas tienen que llegar al sistema nervioso central (SNC). Algunos fármacos conductualmente activos ejercen sus efectos sobre el sistema nervioso periférico, pero esos nos importan ahora menos que aquellos que afectan a las células del SNC.

Las moléculas del fármaco tienen que atravesar varias barreras para entrar en el organismo y alcanzar sus lugares de acción. Algunas moléculas atraviesan esas barreras sencilla y rápidamente; otras tardan mucho tiempo. Y una vez que las moléculas del fármaco están dentro del organismo, empiezan a ser metabolizadas (degradadas por enzimas) o excretadas por la orina, o ambas. A su debido tiempo, las moléculas desaparecen o bien se transforman en fragmentos inactivos. El proceso por el que los fármacos se absorben, distribuyen en el organismo, metabolizan y excretan se conoce como **farmacocinética** («movimiento de los fármacos»).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En primer lugar, vamos a considerar las vías por las que pueden administrarse fármacos. Para los animales de laboratorio, la vía más frecuente es la inyección. El fármaco se disuelve en un líquido (o, en algunos casos, se suspende en un líquido en forma de partículas minúsculas) y se inyecta con una aguja hipodérmica. La vía más rápida es la **inyección intravenosa (i.v.),** o inyección en una vena. El fármaco llega inmediatamente al torrente sanguíneo y alcanza el encéfalo en unos segundos. Las desventajas de la administración i.v. son el mayor

efecto farmacológico Cambios producidos por el fármaco en los procesos fisiológicos y la conducta del animal.

lugares de acción Localizaciones donde las moléculas del compuesto interaccionan con moléculas situadas en la superficie o e interior de las células del organismo, afectando así a ciertos procesos bioquímicos de esas células.

farmacocinética Proceso por el cual los fármacos son absorbidos, distribuidos por el organismo, metabolizados y excretados.

inyección intravenosa (i.v.) Inyección de una sustancia directamente en una vena.

booksmedicos.org

cuidado y habilidad que requiere en comparación con casi todas las demás formas de inyección, y el hecho de que toda la dosis llega al torrente sanguíneo a la vez. Si un animal es especialmente sensible al fármaco, es posible que apenas haya tiempo para administrar otro fármaco que contrarreste sus efectos.

La **inyección intraperitoneal (i.p.)** es rápida, pero no tanto como la i.v. El fármaco se inyecta a través de la pared abdominal en la *cavidad peritoneal*, el espacio que rodea el estómago, intestino, hígado y otros órganos abdominales. La inyección i.p. es la vía más frecuente para administrar fármacos a pequeños animales de laboratorio. La **inyección intramuscular (i.m.)** se realiza directamente en un músculo grande, como los presentes en el brazo, muslo o nalgas. El fármaco se absorbe al torrente sanguíneo a través de los capilares del músculo. Si se desea una absorción muy lenta, el fármaco se mezcla con otro (como efedrina) que estrecha los vasos sanguíneos y demora el flujo sanguíneo del músculo. También es posible inyectar un fármaco en el espacio situado debajo de la piel mediante la **inyección subcutánea (s.c.).** Esta solo es útil para administrar pequeñas cantidades de fármaco, porque sería dolorosa en grandes cantidades. Algunos fármacos liposolubles pueden disolverse en aceite vegetal y administrarse por vía subcutánea. En este caso, las moléculas del fármaco se liberarán lentamente del depósito oleoso a lo largo de varios días. Si se desea una absorción *muy* lenta y prolongada, es posible conformar el fármaco como esferas secas o colocarlo en una cápsula de silicona sellada, implantándolo bajo la piel.

La **administración oral** es la forma más frecuente de administrar medicinas a las personas. Por la dificultad que entraña hacer que los animales de laboratorio ingieran algo que no les sabe bien, los investigadores casi nunca usan esta vía. Algunas sustancias químicas no pueden administrarse por vía oral, porque el ácido gástrico o las enzimas digestivas las destruirían, o bien no se absorben al torrente sanguíneo desde el tubo digestivo. Por ejemplo, la insulina (hormona peptídica) debe inyectarse. La **administración sublingual** de algunos fármacos se consigue colocándolos debajo de la lengua. El fármaco se absorbe al torrente sanguíneo a través de los capilares de la membrana mucosa que reviste la boca. (Obviamente, este método solo funciona con las personas, que cooperan y dejan la medicina debajo de la lengua.) La nitroglicerina, fármaco que causa dilatación de los vasos sanguíneos, se administra por vía sublingual a las personas que sufren el dolor de la angina de pecho debida a obstrucciones de las arterias coronarias.

Los fármacos también pueden administrarse por el extremo opuesto del tubo digestivo, en forma de supositorios. La **administración intrarrectal** casi nunca se usa con los animales de experimentación. Por motivos obvios, sería complicada en los animales pequeños. Además, cuando están agitados, los animales pequeños, como las ratas, tienden a defecar, lo que significa que el fármaco no permanecería en su lugar el tiempo necesario para ser absorbido. Y yo no estoy seguro de que me gustaraintentar aplicar un supositorio rectal a un animal grande. El uso más frecuente de los supositorios rectales es la administración de fármacos que podrían sentar mal al estómago en las personas.

Los pulmones constituyen otra vía de administración: **inhalación.** La nicotina, la base libre de cocaína y la marihuana suelen fumarse. Además, los fármacos usados para tratar trastornos pulmonares se inhalan con frecuencia en forma de vapor o nebulización, y muchos anestésicos generales son gases administrados por inhalación. El recorrido desde los pulmones al encéfalo es muy corto, y los fármacos así administrados ejercen sus efectos rápidamente.

Algunos fármacos se absorben directamente a través de la piel, de modo que pueden usarse por **administración tópica.** Las hormonas esteroideas, naturales o artificiales, se administran en ocasiones por esta vía, al igual que la nicotina (como tratamiento para facilitar que una persona deje de fumar). La membrana mucosa que reviste los conductos nasales también es una vía para la administración tópica. Drogas de abuso habituales, como el clorhidratode cocaína, suelen esnifarse, de modo que entran en contacto con la mucosa nasal. Esta vía lleva la sustancia al encéfalo muy rápido. (El nombre técnico y apenas usado de esta vía es *insuflación*. Y tenga en cuenta que esnifar no es lo mismo que inhalar; cuando se esnifa cocaína en polvo, acaba en la membrana mucosa de los conductos nasales, no en los pulmones.)

Por último, es posible administrar fármacos directamente en el encéfalo. Como vimos en el Capítulo 2, la barrera hematoencefálica impide que algunas sustancias químicas salgan de los capilares y entren en el encéfalo. Algunos fármacos no atraviesan la barrera hematoencefálica. Si tienen que alcanzar el encéfalo, deben ser inyectados directamente en él o en el líquido cefalorraquídeo

inyección intraperitoneal (i.p.) Inyección de una sustancia en la cavidad peritoneal, espacio que rodea el estómago, intestino, hígado y otros órganos abdominales.
inyección intramuscular (i.m.) Inyección de una sustancia en un músculo.
inyección subcutánea (s.c.) Inyección de una sustancia en el espacio situado bajo la piel.
administración oral Administración de una sustancia en la boca para que sea deglutida.
administración sublingual Administración de una sustancia colocándola debajo de la lengua.
administración intrarrectal Administración de una sustancia en el recto.
inhalación Administración de una sustancia vaporizada en los pulmones.
administración tópica Administración de una sustancia directamente sobre la piel o membrana mucosa.

booksmedicos.org

del sistema ventricular encefálico. Para estudiar los efectos de un fármaco en una región específica del encéfalo (p. ej., determinado núcleo del hipotálamo), el investigador inyectará una cantidad muy pequeña del fármaco directamente en el encéfalo. Esta técnica, denominada **administración intracerebral,** se describe con más detalle en el Capítulo 5. Si se desea que el fármaco se distribuya extensamente por el encéfalo, el investigador sobrepasa la barrera hematoencefálica inyectando el fármaco en un ventrículo cerebral. Entonces, el fármaco se absorbe en el tejido encefálico, donde ejerce su acción. Esta vía, la **administración intracerebroventricular (i.c.v.),** apenas se usa en las personas, solo para administrar antibióticos directamente al encéfalo en ciertos tipos de infección.

La Figura 4.1 muestra el curso temporal de las concentraciones sanguíneas de una droga de abuso frecuente, la cocaína, con la inyección intravenosa, inhalación, administración oral y esnifado. Las cantidades administradas no eran idénticas, pero el gráfico ilustra la velocidad relativa con la que esta sustancia llega a la sangre (véase la ***Figura 4.1***).

LLEGADA DE LOS FÁRMACOS AL ENCÉFALO

Como vimos, los fármacos solo ejercen efectos cuando alcanzan sus lugares de acción. En el caso de los compuestos que afectan a la conducta, la mayoría de estos lugares están en unas células determinadas del sistema nervioso central, sobre su superficie o en el interior. La sección previa describió las vías por las que puede introducirse un fármaco en el organismo. Con la excepción de la administración intracerebral o intracerebroventricular, las vías de administración solo varían en la tasa con la que el fármaco alcanza el plasma sanguíneo (parte líquida de la sangre). Pero ¿qué sucede después? Todos los lugares de acción de los fármacos de interés para los psicofarmacólogos están fuera de los vasos sanguíneos.

El factor más importante a la hora de determinar la tasa de llegada al lugar de acción encefálico de un fármaco del torrente sanguíneo es la solubilidad en lípidos. La barrera hematoencefálica solo es una barrera para moléculas hidrosolubles. Las moléculas liposolubles atraviesan las células que revisten los capilares del sistema nervioso central y se distribuyen rápidamente por todo el encéfalo. Por ejemplo, la diacetilmorfina (más conocida como heroína) es más liposoluble que la morfina. Así pues, una inyección intravenosa de heroína produce efectos más rápidamente que una de morfina. Aunque las moléculas de las dos sustancias son igual de eficaces cuando alcanzan sus lugares de acción encefálicos, el hecho de que las moléculas de heroína lleguen más rápido significa que producen un «subidón» más intenso, y esto explica porqué los drogadictos prefieren la heroína a la morfina.

INACTIVACIÓN Y EXCRECIÓN

Los fármacos no se quedan en el organismo para siempre. Muchos son inactivados por enzimas y todos se excretan en último término, principalmente por el riñón. El hígado es muy importante en la inactivación enzimática de las sustancias, pero la sangre también contiene algunas enzimas inactivadoras. El encéfalo también tiene enzimas que degradan ciertos compuestos. En algunos casos, las enzimas transforman moléculas del fármaco en otras que no son activas biológicamente por sí mismas. En ocasiones, la molécula transformada es *incluso más* activa que la administrada. En esos casos, los efectos farmacológicos pueden durar mucho tiempo.

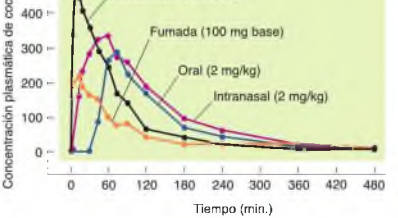


FIGURA 4.1 Cocaína en el plasma sanguíneo
El gráfico muestra la concentración de cocaína en el plasma sanguíneo tras ser administrada mediante inyección intravenosa, inhalación, vía oral y esnifada.
(Adaptado de Feldman, R. S., Meyer, J. S., and Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997; a partir de Jones, R. T. *NIDA Research Monographs,* 1990, *99,* 30-41.)

Eficacia de los fármacos

Los fármacos varían enormemente en cuanto a su eficacia. Los efectos de una pequeña dosis de un fármaco relativamente eficaz pueden igualarse o superar aquellos de un fármaco relativamente ineficaz en dosis mayores. La mejor manera de medir la eficacia de un fármaco es construir una **curva dosis-respuesta.** Para realizarla, varios sujetos reciben distintas dosis de un fármaco, definidas habitualmente como miligramos del fármaco por

▷ **administración intracerebral** Administración de una sustancia directamente en el encéfalo.
▷ **administración intracerebroventricular (i.c.v.)** Administración de una sustancia en uno de los ventrículos encefálicos.
▷ **curva dosis-respuesta** Gráfico de la magnitud del efecto de un fármaco como función de la dosis administrada.

booksmedicos.org

kilogramo de peso corporal, y se representan en una gráfica frente a los efectos farmacológicos. Como las moléculas de la mayoría de los fármacos se distribuyen por toda la sangre y después por el resto del organismo, un individuo más pesado (persona o animal de laboratorio) requerirá mayor cantidad del fármaco para conseguir la misma concentración que la lograda por una dosis menor en otro sujeto más pequeño. Como muestra la Figura 4.2, las dosis progresivamente mayores de un fármaco causan efectos cada vez más grandes hasta alcanzar el punto del efecto máximo. A partir de este punto, el incremento de la dosis no modifica la magnitud del efecto (véase la ***Figura 4.2***).

La mayoría de los fármacos tiene más de un efecto. Los opiáceos, como morfina y codeína, producen analgesia (menor sensibilidad al dolor), pero también reducen la actividad de las neuronas del bulbo raquídeo que controlan la frecuencia cardíaca y la respiración. El médico que prescribe un opiáceo para aliviar el dolor del paciente desea administrar una dosis suficiente para conseguir analgesia, pero no tan elevada como para reducir la frecuencia cardíaca y la respiración, efectos que podrían ser mortales. La Figura 4.3 muestra dos curvas dosis-respuesta, una para el efecto analgésico de la morfina y la otra de su efecto reductor de la respiración. La diferencia entre estas curvas indica el margen de seguridad del fármaco. Obviamente, los fármacos más deseables tienen un gran margen de seguridad (véase la ***Figura 4.3***).

Una medida del margen de seguridad de un fármaco es su **índice terapéutico.** Para averiguar este parámetro, se administran dosis variables del fármaco a un grupo de animales de laboratorio, ratones por ejemplo. Se obtienen dos números: la dosis que produce los efectos deseados en el 50 % de los animales y la dosis que produce efectos tóxicos en el 50 % de los animales. El índice terapéutico es el cociente entre esas dos cifras. Por ejemplo, si la dosis tóxica es cinco veces mayor que la dosis eficaz, el índice terapéutico será 5. Cuanto más pequeño sea el índice terapéutico, más cuidadoso hay que ser a la hora de prescribir el fármaco. Los barbitúricos tienen índices terapéuticos relativamente bajos, de 2 o 3. Por el contrario, los ansiolíticos tipo diacepam poseen índices terapéuticos muy superiores a 100. En consecuencia, una sobredosis accidental de un barbitúrico tiene más probabilidades de ser letal que una sobredosis similar de diacepam.

¿Por qué los fármacos tienen una eficacia variable? Hay dos motivos. En primer lugar, fármacos distintos (aunque compartan efectos conductuales) pueden tener lugares de acción diferentes. Por ejemplo, tanto la morfina como el ácido acetilsalicílico poseen efectos analgésicos, pero la morfina suprime la actividad de neuronas de la médula espinal y el encéfalo que participan en la percepción del dolor, mientras que el ácido

Figura 4.2 Curva dosis-respuesta

Dosis progresivamente mayores del fármaco producen efectos cada vez más grandes hasta que se alcanza el efecto máximo. Después de este punto, el aumento de la dosis no produce ningún incremento en el efecto del fármaco. Sin embargo, sí aumenta el riesgo de efectos secundarios adversos.

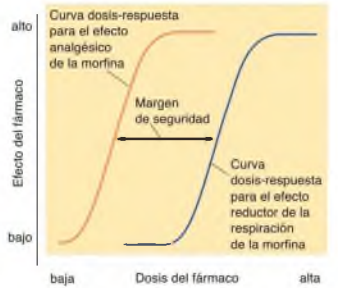


Figura 4.3 Curvas dosis-respuesta para la morfina

La curva dosis-respuesta de la izquierda muestra el efecto analgésico de la morfina, y la curva de la derecha ilustra uno de sus efectos secundarios adversos, la reducción de la respiración. El margen de seguridad de un fármaco queda reflejado por la diferencia entre la curva dosis-respuesta de sus efectos terapéuticos y la correspondiente a sus efectos secundarios adversos.

▷ **índice terapéutico** Cociente entre la dosis que produce el efecto deseado en el 50 % de los animales y la dosis que produce efectos tóxicos en el 50 % de los animales.

booksmedicos.org

acetilsalicílico reduce la producción de una sustancia química implicada en la transmisión de información desde el tejido lesionado a las neuronas sensibles al dolor. Puesto que los fármacos actúan de modos muy distintos, una dosis determinada de morfina (expresada como miligramos por kilogramo de peso corporal) reduce mucho más el dolor que la misma dosis de ácido acetilsalicílico.

El segundo motivo por el que los fármacos varían en cuanto a su eficacia está relacionado con la afinidad de la sustancia por su lugar de acción. Como veremos en el siguiente apartado de este capítulo, la mayoría de los fármacos de interés para el psicofarmacólogo ejercen sus efectos uniéndose a otras moléculas situadas en el sistema nervioso central: receptores pre- o postsinápticos, moléculas transportadoras, o enzimas implicadas en la producción o inactivación de neurotransmisores. Los fármacos varían enormemente en lo que respecta a su **afinidad** por las moléculas a las que se unen, la facilidad con la que se unen las dos moléculas. Un fármaco con alta afinidad producirá efectos en una concentración relativamente baja, mientras que aquellos fármacos con afinidad baja deben administrarse en dosis mayores. Así pues, incluso dos fármacos con lugares de acción idénticos pueden tener una eficacia muy distinta si su afinidad por los lugares de unión es diferente. Además, como la mayoría de los fármacos tiene múltiples efectos, es posible que un fármaco tenga alta afinidad por alguno de sus lugares de acción y baja afinidad por otros. El mejor fármaco es el que posee una afinidad elevada por los lugares de acción que producen efectos terapéuticos y una afinidad baja por aquellos lugares de acción que generan efectos secundarios tóxicos. Uno de los objetivos de la investigación que llevan a cabo las compañías farmacéuticas es encontrar sustancias químicas con este patrón de efectos.

Efectos de la administración repetida

A menudo, cuando un fármaco se administra repetidamente, sus efectos no permanecen constantes. En la mayoría de los casos, los efectos disminuirán, fenómeno conocido como **tolerancia.** En otros casos, el fármaco es cada vez más eficaz, efecto denominado **sensibilización.**

Pasemos a considerar la tolerancia primero. Este fenómeno se observa en muchas drogas de abuso frecuentes. Por ejemplo, un consumidor habitual de heroína necesita cantidades cada vez mayores de la droga para que sea eficaz. Y una vez que la persona ha tomado heroína regularmente durante el tiempo necesario para desarrollar tolerancia, sufrirá **síntomas de abstinencia** si interrumpe bruscamente el consumo. Los síntomas de abstinencia consisten básicamente en lo contrario de los efectos de la sustancia. Por ejemplo, la heroína produce euforia; su abstinencia causa *disforia,* un sentimiento de tristeza con ansiedad (*euforia* y *disforia* significan «fácil de soportar» y «duro de soportar», respectivamente). La heroína induce estreñimiento, mientras que su abstinencia produce náuseas y retortijones. La heroína causa relajación, y su abstinencia, agitación.

Los síntomas de abstinencia están causados por el mismo mecanismo responsable de la tolerancia. La tolerancia es el resultado del intento del organismo de compensar los efectos del fármaco. Es decir, la mayoría de los sistemas del organismo, incluidos los controlados por el encéfalo, están regulados de tal manera que permanezcan en un valor óptimo. Cuando los efectos de un compuesto alteran estos sistemas durante un tiempo prolongado, los mecanismos compensadores empiezan a producir la reacción contraria, compensando, al menos parcialmente, la desviación respecto a ese valor óptimo. Estos mecanismos explican el hecho de que deba tomarse una cantidad cada vez mayor de la sustancia para lograr un nivel de efectos determinado. Cuando la persona deja de consumirla, los mecanismos compensadores se hacen sentir, al no estar contrarrestados por la acción de la sustancia.

La investigación indica que hay varios tipos de mecanismos compensadores. Como veremos, muchos fármacos que afectan al encéfalo ejercen su acción uniéndose a receptores y activándolos. El primer mecanismo compensador consiste en reducir la eficacia de esa unión. Los receptores se hacen menos sensibles al fármaco (es decir, disminuye su afinidad por él), o bien disminuye el número de receptores. El segundo mecanismo compensador implica al proceso que acopla los receptores con canales iónicos de la membrana o con la producción de segundos mensajeros. Tras la estimulación repetida de los receptores, uno o más pasos del proceso de acoplamiento se hacen menos eficaces (por supuesto que pueden producirse *ambos* fenómenos). El Capítulo 18, dedicado a las causas y efectos de la drogadicción, describe en detalle estos mecanismos compensadores.

Como vimos, muchos fármacos tienen varios sitios de acción distintos, produciendo así efectos diferentes. Esto significa que parte de los efectos de un fármaco pueden presentar tolerancia, pero otros no. Por ejemplo, los barbitúricos causan sedación y también reducen la actividad de las neuronas que controlan la respira-

▷ **afinidad** Facilidad con la que se unen dos moléculas.
tolerancia Reducción de la eficacia de una sustancia que es administrada repetidamente.
sensibilización Aumento en la eficacia de un compuesto que es administrado repetidamente.
síntomas de abstinencia Síntomas contrarios a los producidos por una sustancia cuando esta se ha administrado en repetidas ocasiones y se interrumpe bruscamente.

booksmedicos.org

ción. Los efectos sedantes muestran tolerancia, pero la reducción respiratoria no. Esto se traduce en que, si se toman dosis cada vez mayores de un barbitúrico para conseguir el mismo nivel de sedación, la persona comienza a correr el riesgo de ingerir una dosis peligrosa del fármaco.

La sensibilización es, sin duda, exactamente lo contrario de la tolerancia: dosis repetidas de un fármaco producen efectos cada vez mayores. Como los mecanismos compensadores tienden a corregir las desviaciones de los valores óptimos de los procesos fisiológicos, la sensibilización es menos frecuente que la tolerancia. Y algunos de los efectos de un fármaco pueden presentar sensibilización, mientras que otros muestran tolerancia. Por ejemplo, las inyecciones repetidas de cocaína tienen cada vez más probabilidad de causar trastornos del movimiento y convulsiones, mientras que el efecto eufórico de la droga no muestra sensibilización, e incluso podría estar sujeto a tolerancia.

Efecto placebo

Un **placebo** es una sustancia inocua sin efectos fisiológicos específicos. El término proviene del latín, *placere*, «agradar». En ocasiones, los médicos administran placebos a pacientes ansiosos para aplacarlos (podrá observar que la palabra *aplacar* tiene la misma raíz). Pero, aunque los placebos carecen de efectos fisiológicos *específicos*, es incorrecto asegurar que *no* tienen efectos. Si una persona cree que el placebo posee un efecto fisiológico, es posible que su administración produzca realmente ese efecto.

Cuando los investigadores quieren estudiar los efectos conductuales de los fármacos en las personas, tienen que emplear grupos control cuyos miembros reciban placebos, o no será posible asegurar que los efectos conductuales observados fueron causados por efectos específicos del fármaco. Los estudios con animales de laboratorio también deben usar placebos, aunque no tenemos que preocuparnos sobre lo que «piensen» los animales acerca del fármaco que les administramos. Consideremos lo que hay que hacer para administrar un fármaco a una rata mediante inyección intraperitoneal. Llegamos a la jaula donde está el animal, lo cogemos, sujetándolo de tal modo que quede expuesto el abdomen y la cabeza posicionada de forma que no pueda mordernos, insertamos una aguja hipodérmica en la pared abdominal, presionamos el émbolo de la jeringa y volvemos a dejar el animal en su jaula, asegurándonos de hacerlo rápidamente para que no pueda girarse y mordernos. Aunque la sustancia inyectada sea inocua, la experiencia de recibir una inyección activa el sistema autónomo del animal, causa la secreción de las hormonas del estrés y tiene otros efectos fisiológicos. Si deseamos conocer cuáles son los efectos conductuales de un fármaco, tendremos que comparar los animales tratados con otros animales que reciban un placebo, administrado exactamente del mismo modo que el fármaco. (Por cierto, un investigador habilidoso y experimentado es capaz de sujetar a la rata con tanta suavidad que el animal apenas muestra una pequeña reacción a la inyección hipodérmica.)

placebo Sustancia inerte administrada a un organismo en lugar de un compuesto fisiológicamente activo; se usa experimentalmente para controlar los efectos de la propia administración de un fármaco.

RESUMEN INTERMEDIO

Principios de psicofarmacología

La psicofarmacología es el estudio de los efectos de los compuestos (fármacos, drogas, y venenos)sobre el sistema nervioso y la conducta. Los compuestos se definen en este contexto como sustancias químicas exógenas innecesarias para el funcionamiento celular normal que alteran significativamente las funciones de determinadas células del organismo cuando se administran en dosis relativamente bajas. Los compuestos tienen *efectos*, fisiológicos y conductuales, y *lugares de acción*, moléculas situadas en alguna región del organismo con las que interaccionan para producir esos efectos.

La farmacocinética es el destino de un compuesto cuando se absorbe en el organismo, circula por todo él y alcanza sus lugares de acción. Los compuestos pueden administrarse por inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea; también por vía oral, sublingual, intrarrectal, inhalación y administración tópica (sobre la piel o membranas mucosas); y, en ocasiones, por inyección intracerebral o intracerebroventricular. Los compuestos liposolubles atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, mientras que otros la atraviesan lentamente o son incapaces de hacerlo.

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

El curso temporal de las distintas vías de administración es diferente. En último término, los compuestos desaparecen del organismo. Algunos son desactivados por enzimas, especialmente en el hígado, y otros son simplementeexcretados.

La curva dosis-respuesta representa la eficacia de un fármaco; relaciona la cantidad administrada (habitualmente en miligramos por kilogramo de peso corporal del individuo) con el efecto resultante. La mayoría de los fármacos tiene más de un lugar de acción y, por tanto, más de un efecto. La seguridad de un fármaco se mide por la diferencia entre la dosis que produce los efectos deseables y aquella que provoca efectos secundarios tóxicos. Los fármacos tienen una eficacia variable por lascaracterísticas de sus lugares de acción y la afinidad de las moléculas del fármaco por esos lugares.

La administración repetida de una sustancia causa en ocasiones tolerancia, que a menudo resulta en síntomas de abstinencia, o sensibilización. La tolerancia puede deberse a una menor afinidad del compuesto por sus receptores, reducción del número de receptores o disminución del acoplamiento de los receptores con los pasos bioquímicos que controlan. Algunos de los efectos de una sustancia presentan tolerancia, y otros no, o incluso muestran sensibilización.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Elija un compuesto con cuyos efectos esté familiarizado e indique dónde podrían estar los lugares de acción de ese compuesto en el organismo.
2. Algunas sustancias pueden dañar al hígado si se toman en dosis grandes durante un periodo de tiempo prolongado. ¿Qué aspecto de la farmacocinética de esos compuestos causaría el daño hepático?

Lugares de acción de los fármacos

A lo largo de la historia de nuestra especie, las personas han descubierto que las plantas, y algunos animales, producen sustancias químicas que actúan sobre el sistema nervioso. (Por supuesto, las personas que descubrieron esas sustancias no sabían nada de neuronas o sinapsis.) Algunas de estas sustancias químicas se han utilizado por sus efectos placenteros; otras, para tratar enfermedades, reducir el dolor o envenenar a otros animales (o enemigos). Hace menos tiempo, los científicos han aprendido cómo fabricar fármacos completamente artificiales, algunos de ellos con potencias muy superiores a las correspondientes a las sustancias naturales. Los usos tradicionales de los fármacos siguen estando presentes, pero, además, pueden emplearse en laboratorios de investigación para estudiar las operaciones del sistema nervioso. La mayoría de los fármacos que afectan a la conducta ejercen este efecto influyendo sobre la transmisión sináptica. Los fármacos que afectan a la transmisión sináptica se clasifican en dos grandes categorías. Los que bloquean o inhiben los efectos postsinápticos se denominan **antagonistas.** Aquellos que los facilitan se llaman **agonistas.** (La palabra griega *agon* significa «competición». Así pues, un *agonista* es el que participa en una competición.)

Esta sección describe los efectos básicos de los compuestos sobre la actividad sináptica. Recuerde lo leído en el Capítulo 2 respecto a la secuencia de la actividad sináptica: los neurotransmisores son sintetizados y se almacenan en vesículas sinápticas. Las vesículas se desplazan a la membrana presináptica, donde atracan. Cuando se activa un axón, se abren canales de calcio dependientes del voltaje en la membrana presináptica, permitiendo la entrada de iones calcio. Los iones calcio interaccionan con las proteínas de atraque y ponen en marcha la liberación de neurotransmisores a la hendidura sináptica. Las moléculas del neurotransmisor se unen a receptores postsinápticos, provocando la apertura de determinados canales iónicos, lo que genera potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores. Los efectos del neurotransmisor son relativamente breves por su recaptación mediante moléculas transportadoras a la membrana presináptica o por su destrucción enzimática. Además, la estimulación de autorreceptores presinápticos en las terminales nerviosas regula la síntesis y liberación del neurotransmisor. La descripción de los efectos farmacológicos en esta sección seguirá esta misma secuencia básica. Todos los efectos que voy a describir están resumidos en la Figura 4.4, y otras figuras muestran detalles adicionales. Debo advertirle de que algunos efectos son complejos, de modo que el siguiente texto exige ser leído con atención. Le recomiendo **Represente la acción de los fármacos** en **MyPsychLab,** que revisa este tema.

antagonista Compuesto que se opone o inhibe los efectos de un neurotransmisor determinado sobre la célula postsináptica.
agonista Compuesto que facilita los efectos de un neurotransmisor determinado sobre la célula postsináptica.

booksmedicos.org

Efectos sobre la producción de neurotransmisores

El primer paso es la síntesis del neurotransmisor a partir de sus precursores. En ocasiones, la tasa de síntesis y liberación de un neurotransmisor aumenta cuando se administra un precursor; en esos casos, el propio precursor funciona como agonista (véase el paso 1 en la ***Figura 4.4***).

Los pasos de la síntesis de neurotransmisores son controlados por enzimas. Por tanto, si un fármaco inactiva una de esas enzimas, impedirá que se produzca el neurotransmisor. Esos fármacos son antagonistas (véase el paso 2 en la ***Figura 4.4***).

Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de neurotransmisores

Los neurotransmisores se almacenan en vesículas sinápticas, que son transportadas a la membrana presináptica, donde se liberan las sustancias. El almacenamiento de neurotransmisores en vesículas lo realiza el mismo tipo de moléculas transportadoras responsables de la recaptación de un neurotransmisor a la terminal nerviosa. Las moléculas transportadoras están situadas en la membrana de las vesículas sinápticas, y su acción consiste en bombear moléculas del neurotransmisor a través de la membrana, llenando las vesículas. Algunas de las moléculas transportadoras que llenan las vesículas sinápticas son susceptibles de ser bloqueadas por fármacos. Las moléculas del fármaco se unen a un lugar concreto del transportador y lo inactivan. Como las vesículas sinápticas se quedan vacías, no se libera nada cuando las vesículas se rompen finalmente en la membrana presináptica. El fármaco funciona como antagonista (véase el paso 3 en la ***Figura 4.4***).

Algunos compuestos actúan como antagonistas, impidiendo la liberación de neurotransmisores de la terminal nerviosa. Lo consiguen desactivando las proteínas que hacen que las vesículas sinápticas atracadas se fusionen con la membrana presináptica y expulsen su contenido a la hendidura sináptica. Otros fármacos ejercen el efecto contrario: son agonistas, al unirse a estas proteínas y desencadenar directamente la liberación del neurotransmisor (véanse los pasos 4 y 5 en la ***Figura 4.4***).

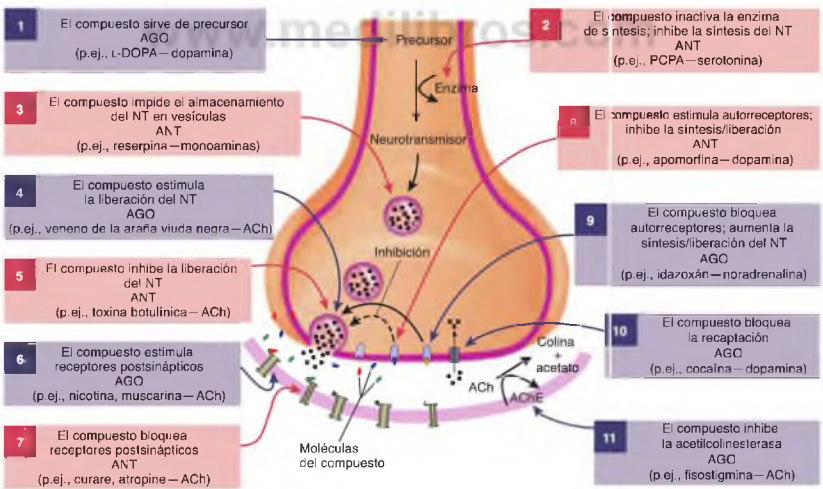


Figura 4.4 Efectos de fármacos, venenos y drogas sobre la transmisión sináptica

Esta figura resume los modos en que fármacos, venenos y drogas pueden afectar a la transmisión sináptica (AGO = agonista; ANT = antagonista; NT = neurotransmisor). Los compuestos que actúan como agonistas están marcados en azul; los antagonistas, en rojo.

booksmedicos.org

Efectos sobre los receptores

El lugar de acción más importante (y más complejo) de los compuestos en el sistema nervioso son los receptores, pre- y postsinápticos. Estudiemos primero los receptores presinápticos (aquí es donde debe comenzar la lectura atenta). Una vez liberado un neurotransmisor, tiene que estimular los receptores postsinápticos. Algunos fármacos se unen a estos receptores, igual que el neurotransmisor. Cuando un fármaco se ha unido con el receptor, puede funcionar como agonista o como antagonista.

Un fármaco que remeda los efectos de un neurotransmisor actúa como **agonista directo**. Las moléculas de fármaco se acoplan al lugar de unión al que se liga normalmente el neurotransmisor. Este acoplamiento provoca que se abran canales iónicos controlados por el receptor, del mismo modo que sucede cuando está presente el neurotransmisor. A continuación, los iones atraviesan estos canales y producen potenciales postsinápticos (véase el paso 6 en la ***Figura 4.4***).

Los fármacos que se unen a receptores postsinápticos también pueden funcionar como antagonistas. Sus moléculas se unen a los receptores, pero no abren el canal iónico. Como ocupan el lugar de unión del receptor, impiden que el neurotransmisor abra el canal iónico. Estos fármacos se denominan **bloqueantes de receptores** o **antagonistas directos** (véase el paso 7 en la ***Figura 4.4***).

Algunos receptores tienen múltiples lugares de unión, a los que pueden acoplarse distintos ligandos. Las moléculas del neurotransmisor se unen a un lugar, y otras sustancias (como neuromoduladores y varios fármacos) se unen a los otros. La unión de una molécula en uno de estos lugares alternativos se conoce como **unión no competitiva,** porque la molécula no compite con las moléculas del neurotransmisor por el mismo lugar de unión. Si un fármaco se une a uno de estos lugares alternativos e impide la apertura del canal iónico, el fármaco se califica de **antagonista indirecto.** El *efecto* final de un antagonista indirecto es similar al del antagonista directo, pero su sitio de acción es distinto. Si un fármaco se une a uno de los lugares alternativos y *facilita* la apertura del canal iónico, se le denomina **agonista indirecto** (véase la ***Figura 4.5***).

Como señalamos en el Capítulo 2, las membranas presinápticas de algunas neuronas contienen autorreceptores que regulan la cantidad de neurotransmisor liberada. Puesto que la estimulación de estos receptores provoca que se libere menos neurotransmisor, aquellos fármacos que activan selectivamente los receptores presinápticos actúan como antagonistas. Los fármacos que *bloquean* los autorreceptores presinápticos tienen el efecto contrario: *aumentan* la liberación del neurotransmisor, funcionando como agonistas (véanse los pasos 8 y 9 de la ***Figura 4.4***).

También vimos en el Capítulo 2 que algunas terminales nerviosas forman sinapsis axoaxónicas, sinapsis de

agonista directo Compuesto que se une a un receptor y lo activa.

bloqueante de receptores Sustancia que se une a un receptor, pero no lo activa; impide que el ligando natural se una al receptor.

antagonista directo Sinónimo de bloqueante de receptores.

unión no competitiva Unión de un compuesto a un lugar del receptor; no interfiere con el lugar de unión del ligando principal.

antagonista indirecto Compuesto que se une a un lugar de unión del receptor e interfiere con la acción de dicho receptor; no interfiere con el lugar de unión del ligando principal.

agonista indirecto Compuesto que se une a un lugar de unión del receptor y facilita la acción del mismo; no interfiere con el lugar de unión del ligando principal.

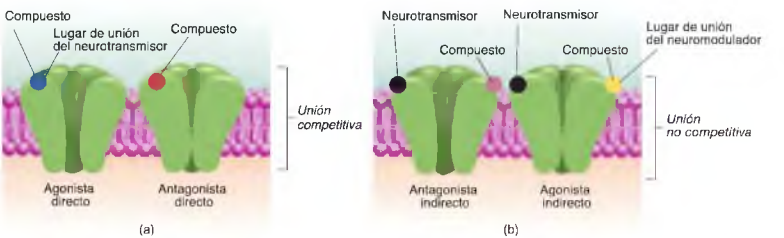


FIGURA 4.5 Acciones de los compuestos en los lugares de unión

(a) Unión competitiva: los agonistas y antagonistas directos actúan directamente sobre el lugar de unión del neurotransmisor. (b) Unión no competitiva: los agonistas y antagonistas indirectos actúan en un lugar de unión alternativo y modifican los efectos del neurotransmisor sobre la apertura del canal iónico.

booksmedicos.org

una terminal nerviosa con otra. La activación de la primera terminal causa inhibición o facilitación presináptica de la segunda. La segunda terminal nerviosa contiene **heterorreceptores presinápticos,** sensibles al neurotransmisor liberado por la primera terminal (*auto* significa «mismo»; *hetero* quiere decir «otro»). Los heterorreceptores presinápticos que producen inhibición presináptica lo hacen inhibiendo la liberación del neurotransmisor. Y a la inversa, los heterorreceptores presinápticos responsables de la facilitación presináptica *facilitan* la liberación del neurotransmisor. De modo que los fármacos son capaces de bloquear o fomentar la inhibición o facilitación presináptica, dependiendo de si bloquean o activan los heterorreceptores presinápticos (véase la ***Figura 4.6***).

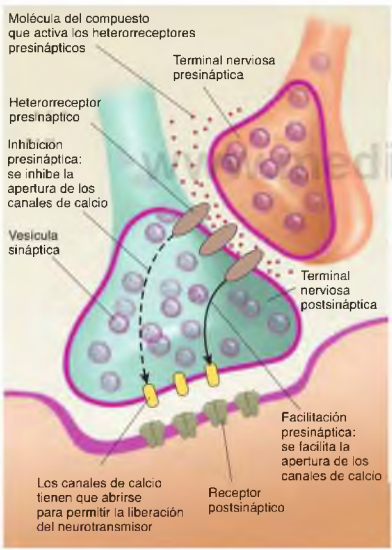


FIGURA 4.6 Heterorreceptores presinápticos

La facilitación presináptica está causada por la activación de receptores que facilitan la apertura de canales de calcio cercanos a la zona activa de la terminal nerviosa postsináptica, lo que promueve la liberación del neurotransmisor. La inhibición presináptica se debe a la activación de receptores que inhiben la apertura de esos canales de calcio.

Por último (sí, este es el último lugar de acción descrito en este apartado), recordará del Capítulo 2 que los autorreceptores están situados en la membrana de las dendritas de algunas neuronas. Cuando esas neuronas se activan, sus dendritas, así como sus terminales nerviosas, liberan el neurotransmisor. El neurotransmisor liberado por las dendritas estimula autorreceptores situados en esas mismas dendritas, que reducen la activación neuronal, produciendo hiperpolarizaciones. Este mecanismo ejerce un efecto regulador, previniendo que estas neuronas se activen demasiado. Así pues, los fármacos que se unen y *activan* autorreceptores dendríticos funcionarán como *antagonistas*. Aquellos que se unen y *bloquean* autorreceptores dendríticos servirán de *agonistas*, porque impedirán las hiperpolarizaciones inhibidoras (véase la ***Figura 4.7***).

Como sin duda habrá observado, los efectos de un compuesto determinado que se una a un tipo concreto de receptor pueden ser muy complejos. Los efectos dependen de la localización del receptor, de sus efectos normales y de si el compuesto activa el receptor o bloquea sus acciones.

▷ **heterorreceptor presináptico** Receptor situado en la membrana de una terminal nerviosa que recibe la aferencia de otra terminal nerviosa mediante una sinapsis axoaxónica; se une al neurotransmisor liberado por la terminal nerviosa presináptica.

FIGURA 4.7 Autorreceptores dendríticos

Las dendritas de algunas neuronas liberan cierta cantidad de neurotransmisor cuando la célula está activa. La activación de los autorreceptores dendríticos por el neurotransmisor (o por un compuesto que se una a esos receptores) hiperpolariza la membrana, reduciendo la tasa de activación de la neurona. El bloqueo de los autorreceptores dendríticos por un compuesto impide este efecto.

booksmedicos.org

Efectos sobre la recaptación o destrucción de neurotransmisores

El paso siguiente a la estimulación del receptor postsináptico es la finalización del potencial postsináptico. Dos procesos son los encargados de esta misión: las moléculas del neurotransmisor vuelven a la terminal nerviosa mediante el proceso de recaptación, o bien son destruidas por una enzima. Los fármacos pueden interferir con ambos procesos. En el primer caso, las moléculas del fármaco se unen a las moléculas transportadoras responsables de la recaptación y las inactivan, bloqueando así la recaptación. En el segundo, las moléculas del fármaco se unen a la enzima que habitualmente destruye el neurotransmisor e impide su funcionamiento. El ejemplo más importante de esas enzimas es la acetilcolinesterasa, que degrada la acetilcolina. Como ambos tipos de fármacos prolongan la presencia de las moléculas del neurotransmisor en la hendidura sináptica (y, por tanto, en un lugar donde esas moléculas pueden estimular receptores postsinápticos), funcionan como *agonistas* (véanse los pasos 10 y 11 de la ***Figura 4.4***).

RESUMEN INTERMEDIO

Lugares de acción de los compuestos

El proceso de la transmisión sináptica supone la síntesis del neurotransmisor, su almacenaje en vesículas sinápticas, liberación a la hendidura sináptica, interacción con receptores postsinápticos, y la consiguiente apertura de canales iónicos en la membrana postsináptica. A continuación, se pone fin a los efectos del neurotransmisor mediante su recaptación a la terminal nerviosa o por inactivación enzimática.

Con cada uno de los pasos necesarios para la transmisión sináptica pueden interferir compuestos que actúan como *antagonistas*, y unos pocos pasos son estimulados por sustancias que sirven de *agonistas*. Así pues, los compuestos pueden aumentar la cantidad de precursor disponible, bloquear una enzima de la biosíntesis, impedir el almacenamiento del neurotransmisor en vesículas sinápticas, estimular o bloquear la liberación del neurotransmisor, estimular o bloquear receptores pre- o postsinápticos, retrasar la recaptación o inactivar enzimas que degradan el neurotransmisor. Un compuesto que active receptores postsinápticos actúa como agonista, mientras que otro que active autorreceptores presinápticos o dendríticos funciona como antagonista. Una sustancia que bloquee receptores postsinápticos sirve de antagonista, pero otra que bloquee autorreceptores actúa como agonista. Un compuesto que active o bloquee heterorreceptores presinápticos funciona como agonista o antagonista, dependiendo de si los heterorreceptores causan facilitación o inhibición presináptica.

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

Explique cómo un compuesto que bloquea receptores puede actuar como agonista.

Neurotransmisores y neuromoduladores

Como los neurotransmisores tienen dos efectos globales sobre las membranas presinápticas (despolarización [PPSE] o inhibición [PPSI]), cabe esperar que existan dos tipos de neurotransmisores, excitadores e inhibidores. Más bien, hay muchos tipos diferentes, al menos varias docenas. En el encéfalo, la mayor parte de la comunicación sináptica se efectúa mediante dos neurotransmisores, uno con efectos excitadores (glutamato), y el otro con efectos inhibidores (GABA). (Otro neurotransmisor inhibidor, la glicina, se encuentra en la médula espinal y porción inferior del tronco del encéfalo.) La mayor parte de la actividad de los circuitos neuronales locales supone un equilibrio entre los efectos excitadores e inhibidores de estas sustancias, responsables de casi toda la información transmitida de un lugar a otro del encéfalo. De hecho, probablemente no haya ninguna neurona encefálica que carezca de aferencias excitadoras recibidas de terminales nerviosas secretoras de glutamato y de aferencias inhibidoras de neuronas que liberan GABA o glicina. Y con la excepción de las neuronas que detectan estímulos dolorosos, todos los órganos sensitivos transmiten información al encéfalo a través de axones cuyas terminales liberan glutamato (las neuronas detectoras del dolor secretan un péptido).

¿Qué hacen todos los demás neurotransmisores? Por lo general, ejercen efectos moduladores en vez de transmisores de información. Es decir, la liberación de neurotransmisores distintos de GABA o glutamato tiende a activar o inhibir circuitos completos de neuronas que participan en determinadas funciones encefálicas. Por

booksmedicos.org

ejemplo, la secreción de acetilcolina activa la corteza cerebral y facilita el aprendizaje, pero la información aprendida y recordada se transmite mediante neuronas que secretan glutamato y GABA. La secreción de noradrenalina aumenta la vigilancia y propicia la disposición a la acción cuando se detecta una señal. La secreción de histamina fomenta la vigilia. La secreción de serotonina suprime algunos tipos de conductas típicas de la especie y reduce la probabilidad de que el animal actúe impulsivamente. La secreción de dopamina en ciertas regiones encefálicas activa habitualmente movimientos voluntarios, sin especificar cuáles se producirán. En otras regiones, la secreción de dopamina refuerza conductas presentes y aumenta la probabilidad de que aparezcan posteriormente. Como ciertos compuestos afectan selectivamente a las neuronas que secretan determinados neurotransmisores, pueden ejercer efectos específicos sobre la conducta.

Esta sección presenta los neurotransmisores más importantes, analiza parte de sus funciones conductuales y describe los fármacos que interaccionan con ellos. Como vimos en la sección anterior del capítulo, los fármacos tienen muchos lugares de acción distintos. Su capacidad de procesamiento de la información (y quizás su cordura) se beneficiarán, afortunadamente, del hecho de que no todos los tipos de fármacos afectan a todos los tipos de neuronas. Como comprobará, este hecho aún nos deja con un número notable de fármacos que mencionar. Obviamente, algunos son más importantes que otros. Aquellos cuyos efectos describo en detalle son más importantes que los que me limito a nombrar de pasada.

Acetilcolina

La acetilcolina es el neurotransmisor principal secretado por los axones eferentes del sistema nervioso periférico. Todo el movimiento muscular lo realiza la liberación de acetilcolina, y este neurotransmisor también está presente en los ganglios del sistema nervioso autónomo y los órganos diana de la rama parasimpática del SNA. Como la ACh se encuentra fuera del sistema nervioso central en lugares sencillos de estudiar, este neurotransmisor fue el primero descubierto y ha recibido mucha atención por parte de los neurocientíficos. Vayamos con la terminología: estas sinapsis se califican de *colinérgicas*. En griego, *ergon* significa «trabajo». Así pues, las sinapsis *dopaminérgicas* liberan dopamina, las *serotoninérgicas* liberan serotonina, etc.

Los axones y las terminales nerviosas de las neuronas colinérgicas están ampliamente distribuidos por todo el encéfalo. Los neurocientíficos han prestado la máxima atención a tres sistemas: aquellos que se originan en la protuberancia dorsolateral, el prosencéfalo basal y el septo medial. Los efectos de la liberación de ACh en el encéfalo suelen ser facilitadores. Las neuronas colinérgicas situadas en la protuberancia dorsolateral participan en el sueño REM (la fase en la que se sueña). Las localizadas en el prosencéfalo basal activan la corteza cerebral y facilitan el aprendizaje, especialmente el aprendizaje perceptivo. Y aquellas presentes en el septo medial controlan los ritmos eléctricos del hipocampo y modulan sus funciones, que incluyen la formación de tipos específicos de memoria.

La Figura 4.8 muestra una representación esquemática de un corte sagital medio del encéfalo de rata. En ella están indicados los lugares más importantes de los cuerpos celulares colinérgicos y las regiones donde se proyectan las ramas de sus axones. La figura presenta un encéfalo de rata, porque la mayor parte de los estudios topográficos neuroanatómicos se ha realizado con ratas. Presumiblemente, la localización y las proyecciones de las neuronas colinérgicas en el encéfalo humano se parecen a las presentes en el encéfalo de rata, pero aún no podemos asegurarlo. El Capítulo 5 describe los métodos usados para establecer la topografía de sistemas neuronales específicos en el encéfalo y la dificultad de llevar a cabo esos estudios en el encéfalo humano (véase la ***Figura 4.8***).

La acetilcolina tiene dos componentes: *colina*, sustancia derivada de la degradación de los lípidos, y *acetato*, el anión presente en el vinagre, también llamado ácido acético. El acetato no puede unirse directamente a la colina, sino que se transfiere a partir de una molécula de *acetil-CoA*. La CoA (coenzima A) es una molécula compleja, consistente en una porción del ácido pantoténico (una vitamina del grupo B). La CoA se produce en las mitocondrias y participa en muchas reacciones del organismo. **Acetil-CoA** consiste simplemente en CoA con un ión acetato unido. La ACh se genera en la siguiente reacción: en presencia de la enzima **colina-acetiltransferasa (ChAT)**, el ión acetato se transfiere de la molécula de acetil-CoA a la molécula de colina, dando lugar a una molécula de ACh y otra de CoA normal (véase la ***Figura 4.9***).

Una analogía sencilla ilustra la función de las coenzimas en las reacciones químicas. Consideremos el acetato un perrito caliente, y la colina, el panecillo. La tarea de la persona (enzima) encargada del puesto de perritos es poner la salchicha dentro del panecillo (producir acetilcolina). Para hacerlo, el vendedor necesita un tenedor (coenzima) con el que sacar la salchicha del agua caliente. El vendedor pincha la salchicha con el tenedor (une el acetato a la CoA) y transfiere el perrito del tenedor al panecillo.

acetil-CoA Cofactor que aporta acetato para la síntesis de acetilcolina

colina-acetiltransferasa (ChAT) Enzima que transfiere el ión acetato dela acetil coenzima A a la colina, produciendo el neurotransmisor acetilcolina.

booksmedicos.org

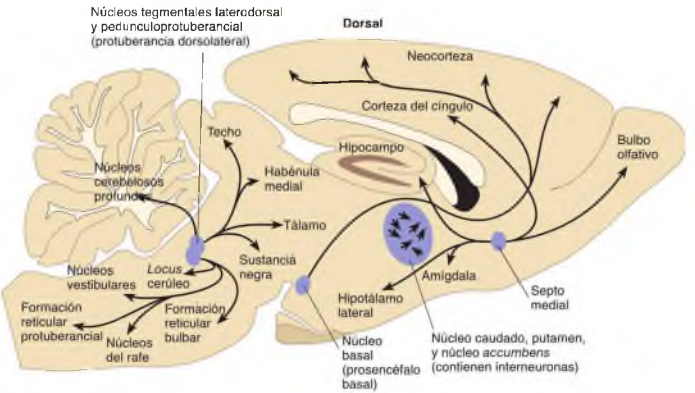


FIGURA 4.8 Vías colinérgicas en el encéfalo de rata

Esta figura esquemática representa las localizaciones de los grupos más importantes de neuronas colinérgicas y a distribución de sus axones y terminales nerviosas.

(Adaptado de Woolf, N. J. *Progress in Neurobiology*, 1991, 37, 475-524.)

Dos sustancias, la toxina botulínica y el veneno de la araña viuda negra, afectan a la liberación de acetilcolina. La **toxina botulínica** la produce *Clostridium botulinum*, una bacteria que crece en comida envasada incorrectamente. Esta sustancia impide la liberación de ACh (paso 5 de la Figura 4.4). Como vimos en el caso inicial del capítulo, la toxina botulínica es un veneno extremadamente potente, porque la parálisis que induce da lugar a asfixia. Por el contrario, el **veneno de la araña viuda negra** tiene el efecto contrario: estimula la liberación de ACh (paso 4 de la Figura 4.4). Aunque este veneno también puede ser mortal, resulta mucho menos tóxico que la toxina botulínica. De hecho, la mayoría de los adultos sanos tendría que ser mordido varias veces, pero lactantes y ancianos frágiles son más vulnerables.

Es posible que se esté preguntando por qué la visión doble fue el primer síntoma de botulismo en el caso inicial. La respuesta es que el exquisito equilibrio entre los músculos que mueven los ojos se ve alterado por cualquier interferencia con la transmisión colinérgica. Sin duda, conocerá que está de moda el tratamiento con Botox. Se inyecta una solución muy diluida (¡obviamente!) de toxina botulínica en los músculos faciales de la persona para detener las contracciones musculares causantes de las arrugas en la piel. No tengo en mente someterme a un tratamiento con toxina botulínica, pero, si lo hiciera, me aseguraría de que la solución estuviera bien diluida.

Recordará del Capítulo 2 que, una vez liberada por la terminal nerviosa, la ACh es inactivada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), presente en la membrana postsináptica (véase la ***Figura 4.10***).

Las sustancias que inactivan la AChE (paso 11 de la Figura 4.4) se emplean con varios fines. Algunas sirven de insecticidas. Estos productos matan fácilmente a los insectos, pero no a las personas y otros mamíferos, porque nuestra sangre contiene enzimas que los destruyen (los

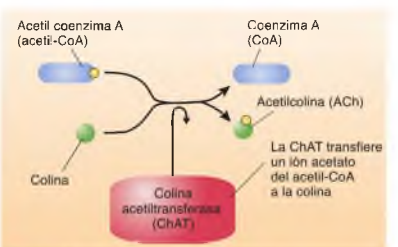


FIGURA 4.9 Biosíntesis de la acetilcolina

toxina botulínica Antagonista de la acetilcolina; impide su liberación por parte de las terminales nerviosas.

veneno de la araña viuda negra Veneno producido por esta araña que desencadena la liberación de acetilcolina.

booksmedicos.org

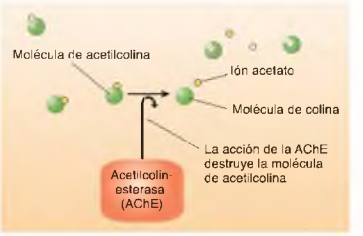


FIGURA 4.10 Degradación de la acetilcolina (ACh) por la acetilcolinesterasa (AChE)

insectos carecen de esa enzima). Otros inhibidores de la AChE tienen un uso médico. Por ejemplo, un trastorno hereditario llamado *miastenia grave* está causado por un ataque del sistema inmunitario a los receptores de acetilcolina situados en músculos esqueléticos (Kathryn D., cuyos síntomas describí en el caso inicial del Capítulo 2, sufría esta enfermedad). La persona se siente cada vez más débil, a medida que los músculos responden menos al neurotransmisor. Si se le administra un inhibidor de la AChE, **neostigmina,** por ejemplo, la persona recuperará parte de su fuerza, porque la acetilcolina liberada tiene un efecto más prolongado sobre los receptores presentes (la neostigmina no atraviesa la barrera hematoencefálica, de modo que no afecta a la AChE del sistema nervioso central).

Hay dos tipos de receptores de ACh, uno ionotrópico y otro metabotrópico. Estos receptores se identificaron al descubrir los investigadores que les afectaban sustancias distintas (paso 6 de la Figura 4.4). El receptor ionotrópico de ACh es estimulado por la nicotina, droga presente en las hojas de tabaco (el nombre en latín de la planta es *Nicotiniana tabacum*). El receptor metabotrópico de ACh es estimulado por la muscarina, compuestode la seta venenosa *Amanita muscaria*. En consecuencia, estos dos receptores de ACh se denominan **receptores nicotínicos** y **receptores muscarínicos,** respectivamente. Como las fibras musculares tienen que ser capaces de contraerse rápidamente, contienen los receptores nicotínicosionotrópicos, muy veloces.

Puesto que los receptores muscarínicos son metabotrópicos y, por tanto, controlan canales iónicos a través de la producción de segundos mensajeros, sus acciones son más lentas y prolongadas que las propias de los receptores nicotínicos. El sistema nervioso central contiene ambos tipos de receptores de ACh, pero predominan los muscarínicos. Hay algunos receptores nicotínicos en las sinapsis axoaxónicas del encéfalo, en las que producen facilitación presináptica. La activación de estos receptores es la responsable del efecto adictivo de la nicotina presente en el humo del tabaco.

Al igual que dos compuestos distintos estimulan los dos tipos de receptores de acetilcolina, dos fármacos diferentes los *bloquean* (paso 7 de la Figura 4.4). Ambos fármacos fueron descubiertos hace mucho tiempo en la naturaleza, y los dos siguen utilizándose en la medicina moderna. El primero, la **atropina,** bloquea los receptores muscarínicos. Su nombre deriva de *Atropos*, la parca de la mitología griega que cortaba el hilo de la vida (algo que consiguc, sin duda, una dosis suficiente de atropina). La atropina es uno de los *alcaloides de la belladona* extraídos de la planta denominada *Atropa belladona,* y su nombre contiene una historia. Hace muchos años, las mujeres que querían mostrarse más atractivas a los ojos de los hombres se echaban gotas que contenían alcaloides de belladonaen los ojos. De hecho, *belladona* significa en italiano «mujer guapa». ¿Por qué se usaba el fármaco con este fin? Una de las respuestas inconscientes que se produce cuando algo nos interesa es la dilatación de las pupilas. Al bloquear los efectos de la acetilcolina sobre la pupila, los alcaloides de la belladona, como la atropina, causan que las pupilas se dilaten. Este cambio provoca que la mujer parezca más interesada en un hombre cuando le mira y, por supuesto, este signo de presunto interés hace que él la considere más atractiva.

Otra sustancia, el **curare,** bloquea los receptores nicotínicos. Como estos receptores están en los músculos, el curare, igual que la toxina botulínica, produce parálisis. Sin embargo, los efectos del curare son mucho más rápidos. La sustancia se extrae de varias especies distintas de plantas presentes en Sudamérica, donde se descubrió hace mucho tiempo, y se usó para impregnar las puntas de flechas y dardos. A los pocos minutos de ser alcanzado por una de esas puntas, el animal cae, deja de respirar y muere. Hoy en día, el curare (y otros fármacos con el mismo lugar de acción) se emplea para paralizar a los pacientes que van a someterse a operaciones quirúrgicas, de modo que sus músculos se relajen por completo y no se contraigan cuando sean seccionados por el bisturí. También hay que usar un anestésico, porque la persona que solo recibe curare permanecerá totalmente consciente y sensible al dolor, aunque esté paralizada. Y, por supuesto, se empleará la ventilación mecánica para hacer llegar el aire a los pulmones.

▷ **neostigmina** Fármaco que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa.
▷ **receptor nicotínico** Receptor colinérgico ionotrópico estimulado por la nicotina y bloqueado por el curare.
▷ **receptor muscarínico** Receptor colinérgico metabotrópico estimulado por la muscarina y bloqueado por la atropina.
▷ **atropina** Fármaco que bloquea los receptores muscarínicos de acetilcolina
▷ **curare** Sustancia que bloquea los receptores nicotínicos de acetilcolina

booksmedicos.org

Monoaminas

Dopamina, noradrenalina, adrenalina, histaminayserotonina son cinco sustancias químicas que pertenecen a una familia de compuestos denominados **monoaminas.** Como las estructuras moleculares de estas sustancias son similares, algunos fármacos afectan a la actividad de todas ellas en cierto grado. Las tres primeras (dopamina, noradrenalina y adrenalina) constituyen el subgrupo de las monoaminas llamado **catecolaminas.** Merece la pena aprender los términos de la Tabla 4.1, porque aparecerán en el resto del libro (véase la ***Tabla 4.1***).

Las monoaminas son producidas por varios sistemas neuronales del encéfalo. La mayoría de estos sistemas consiste en un número relativamente pequeño de cuerpos celulares situados en el tronco del encéfalo, cuyos axones se ramifican extensamente y dan lugar a un número enorme de terminales nerviosas distribuidas por muchas regiones encefálicas. Las neuronas monoaminérgicas, por tanto, modulan la función de múltiples regiones del encéfalo, aumentando o disminuyendo la actividad de funciones encefálicas específicas.

DOPAMINA

La primera catecolamina de la Tabla 4.1, **dopamina (DA),** produce potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores, según el receptor postsináptico. La dopamina es uno de los neurotransmisores más interesantes, porque se ha visto implicada en varias funciones importantes, como movimiento, atención, aprendizaje y efectos reforzadores de drogas de las que los humanos tendemos a abusar. Aparece en los Capítulos 8, 9, 13, 16 y 18. La síntesis de las catecolaminas es algo más complicada que la de ACh, pero cada paso es sencillo. La molécula precursora se modifica ligeramente, paso a paso, hasta llegar a su forma final. Una enzima diferente controla cada paso, añadiendo o quitando una pequeña parte. El precursor de los dos neurotransmisores catecolamínicos principales (dopamina y noradrenalina) es la *tirosina,* aminoácido esencial que debemos obtener de la dieta. La tirosina recibe un grupo hidroxilo (OH, un átomo de oxígeno y otro de hidrógeno) y se convierte en **L-DOPA** (L-3,4-dihidroxifenilalanina). La enzima que añade el grupo hidroxilo se llama *tirosina-hidroxilasa.* A continuación, la L-DOPA pierde un grupo carboxilo (COOH, un átomo de carbono, dos de oxígeno y uno de hidrógeno) gracias a la actividad de la enzima *DOPA-descarboxilasa,* y se convierte en dopamina. Por último, la enzima *dopamina-β-hidroxilasa* une un grupo hidroxilo a la dopamina, que pasa a ser noradrenalina. La ***Figura 4.11*** muestra estas reacciones.

El encéfalo contiene varios sistemas de neuronas dopaminérgicas. Los tres más importantes tienen su origen en el mesencéfalo: en la sustancia negra y el área tegmental ventral. (La sustancia negra aparecía en la

TABLA 4.1 Clasificación de las monoaminas neurotransmisoras

Catecolamina	Indolamina	Etilamina
Dopamina	Serotonina	Histamina
Noradrenalina		
Adrenalina		

monoaminas Clase de aminas que comprende indolaminas, como la serotonina, y catecolaminas, como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina.
catecolaminas Clase de aminas que incluye los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y adrenalina.
▷**dopamina** Neurotransmisor; una de las catecolaminas.
▷**L-DOPA** Isómero levógiro de la DOPA; precursor de las catecolaminas; usado a menudo para tratar la enfermedad de Parkinson por su efecto agonista dopaminérgico.

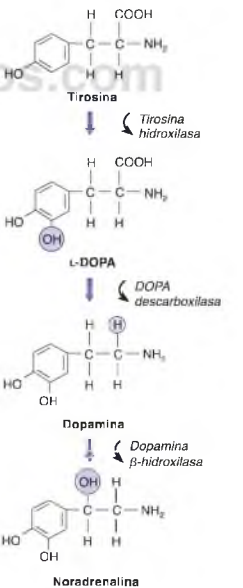


FIGURA 4.11 Biosíntesis de las catecolaminas

booksmedicos.org

Figura 3.21; el área tegmental ventral está situada inmediatamente por debajo de esta región.) Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema nigroestriado** están en la sustancia negra y proyectan sus axones al neoestriado (núcleo caudado y putamen). El neoestriado es una parte importante de los núcleos basales que participa en el control del movimiento. Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema mesolímbico** están situados en el área tegmental ventral, y proyectan sus axones a varias partes del sistema límbico, incluidos el núcleo *accumbens*, la amígdala y el hipocampo. El núcleo *accumbens* es muy importante en los efectos de refuerzo (recompensa) de ciertos tipos de estímulos, incluidos los de las drogas de abuso. Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema mesocortical** también están en el área tegmental ventral. Sus axones se proyectan a la corteza prefrontal. Estas neuronas tienen un efecto excitador sobre la corteza frontal y afectan a funciones como la generación de memoria a corto plazo, la planificación y la preparación de estrategias para la resolución de problemas. La ***Figura 4.12*** muestra estos tres sistemas de neuronas dopaminérgicas.

La degeneración de las neuronas dopaminérgicas que conectan la sustancia negra con el núcleo caudado causa la **enfermedad de Parkinson,** un trastorno del movimiento caracterizado por temblor, rigidez de las extremidades, problemas de equilibrio y dificultades para iniciar movimientos. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en una región encefálica denominada *sustancia negra*. Esta región se tiñe normalmente de negro con melanina, la sustancia que da color a la piel. Este compuesto resulta de la degradación de dopamina. (La lesión cerebral causante de la enfermedad de Parkinson fue descubierta por anatomopatólogos, al observar que la sustancia negra de una persona fallecida que había padecido esta enfermedad estaba pálida en vez de negra.) A las personas con enfermedad de Parkinson se les administra L-DOPA, el precursor de la dopamina. Aunque la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, la L-DOPA sí lo hace. Una vez que llega al encéfalo, es captada por las neuronas dopaminérgicas y convertida en dopamina (paso 1 de la Figura 4.4). El aumento de la síntesis provoca que las neuronas dopaminérgicas supervivientes liberen más dopamina en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La consecuencia es que los síntomas mejoran.

sistema nigroestriado Sistema de neuronas que se origina en la sustancia negra y termina en el neoestriado (núcleo caudado y putamen).

sistema mesolímbico Sistema de neuronas dopaminérgicas que se origina en el área tegmental ventral y termina en el núcleo *accumbens*, la amígdala y el hipocampo.

sistema mesocortical Sistema de neuronas dopaminérgicas que se origina en el área tegmental ventral y termina en la corteza prefrontal.

enfermedad de Parkinson Trastorno neurológico caracterizado por temblor, rigidez de las extremidades, problemas de equilibrio y dificultades para iniciar movimientos; causado por la degeneración del sistema nigroestriado.

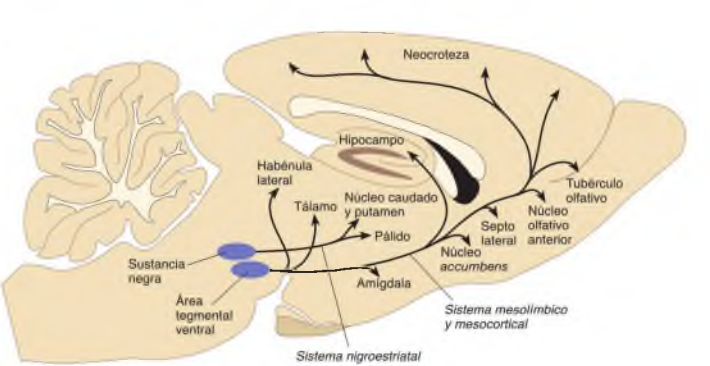


FIGURA 4.12 Vías dopaminérgicas en el encéfalo de rata

Esta figura esquemática muestra las localizaciones de los grupos de neuronas dopaminérgicas más importantes, y la distribución de sus axones y terminales nerviosas.

(Adaptado de vvvvFuxe, K., Agnati, L. F., Kalia, M., et al., en *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience: The Dopaminergic System*, edited by E. Fluckinger, E. E. Muller, and M. O. Thomas. Berlin: Springer-Verlag, 1985.)

booksmedicos.org

Otra sustancia, la **AMPT** (o α-metil-*p*-tirosina), inactiva la tirosina-hidroxilasa, enzima que convierte la tirosina en L-DOPA (paso 2 de la Figura 4.4). Como este compuesto interfiere con la síntesis de dopamina (y también de noradrenalina), es un antagonista de las catecolaminas. Por lo general no se emplea en medicina, pero sí se ha usado como herramienta de investigación en animales de laboratorio.

El fármaco **reserpina** impide el almacenamiento de las monoaminas en vesículas sinápticas, bloqueando los transportadores de membrana de las vesículas en neuronas monoaminérgicas (paso 3 de la Figura 4.4). Como las vesículas sinápticas se quedan vacías, no se libera neurotransmisor cuando el potencial de acción llega a la terminal nerviosa. Por tanto, la reserpina es un antagonista de las monoaminas. Este fármaco, que proviene de la raíz de un arbusto, fue descubierto hace más de 3.000 años en la India, y se encontró que resultaba útil para tratar las mordeduras de serpiente y que parecía tener un efecto sedante. En los mercados de las áreas rurales indias aún se vende la raíz en porciones. En la medicina occidental, la reserpina se usaba para tratar la hipertensión arterial, pero ha sido sustituida por otros fármacos con menos efectos secundarios.

Se han identificado varios tipos distintos de receptores de dopamina, todos ellos metabotrópicos. Los más frecuentes son los *receptores D_1* y los *receptores D_2*. Aparentemente, los receptores D_1 son solo postsinápticos, mientras que los D_2 se encuentran en localizaciones pre- y postsinápticas del encéfalo. La estimulación de los receptores D_1 aumenta la producción de AMP cíclico, un segundo mensajero, pero la estimulación de los D_2 la reduce, al igual que la estimulación de los receptores D_3 y D_4. Varios fármacos estimulan o bloquean tipos concretos de receptores dopaminérgicos.

En las dendritas, el soma y las terminales nerviosas de las neuronas dopaminérgicas hay autorreceptores. La activación de los autorreceptores de la membrana dendrítica y somática reduce la activación neuronal, al producir hiperpolarizaciones. Los autorreceptores presinápticos situados en las terminales nerviosas suprimen la actividad de la enzima tirosina-hidroxilasa, disminuyendo así la producción de dopamina, y en último término su liberación. Los autorreceptores dopaminérgicos se parecen a los receptores D_2, pero aparentemente existen varias diferencias. Por ejemplo, el fármaco **apomorfina** es un agonista D_2, pero parece tener más afinidad por los receptores D_2 presinápticos que por los D_2 postsinápticos. Una dosis baja de apomorfina funciona como antagonista, porque estimula los receptores presinápticos e inhibe la producción y liberación de dopamina. Dosis más altas empiezan a estimular los receptores D_2 postsinápticos, y el fármaco comienza a funcionar como agonista directo (véase la ***Figura 4.13***).

Varios compuestos inhiben la recaptación de dopamina, actuando así como agonistas dopaminérgicos po-

AMPT Compuesto que bloquea la actividad de la tirosina-hidroxilasa, interfiriendo así con la síntesis de catecolaminas.
reserpina Fármaco que interfiere con el almacenamiento de las monoaminas en vesículas sinápticas.
apomorfina Fármaco que bloquea los autorreceptores dopaminérgicos en dosis bajas; en dosis mayores, bloquea también los receptores postsinápticos.

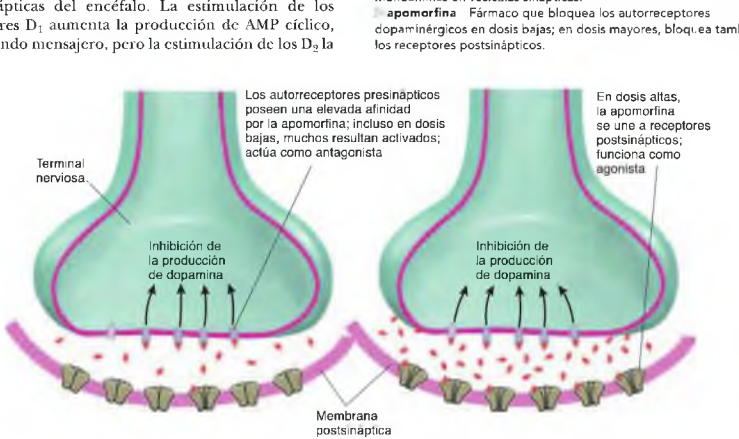


FIGURA 4.13 Efectos de la apomorfina en dosis bajas y altas
En dosis bajas, a apomorfina funciona como antagonista dopaminérgico; en dosis altas, actúa como agonista.

booksmedicos.org

tentes (paso 10 de la Figura 4.4). Los mejor conocidos son la anfetamina, la cocaína y el metilfenidato. La anfetamina tiene un efecto interesante: causa liberación de dopamina (DA) y noradrenalina (NAd), haciendo que los transportadores de estos neurotransmisores operen al revés, impulsando DA y NAd a la hendidura sináptica. Por supuesto, esta acción también bloquea la recaptación de los neurotransmisores. La cocaína y el **metilfenidato** solo bloquean la recaptación de dopamina. Dado que la cocaína también bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje, en ocasiones se usa como anestésico tópico, especialmente en forma de gotas oftálmicas para cirugía ocular. El metilfenidato se emplea en niños para tratar el trastorno por déficit de atención.

La producción de catecolaminas está regulada por una enzima llamada **monoamino-oxidasa (MAO).** Esta enzima se encuentra en las terminales nerviosas monoaminérgicas, donde degrada cantidades excesivas de los neurotransmisores. Un fármaco, la **selegilina,** destruye la forma específica de monoamino-oxidasa (MAO-B) presente en las terminales nerviosas dopaminérgicas. Como la selegilina impide la destrucción de la dopamina, se libera más dopamina cuando un potencial de acción alcanza la terminal nerviosa. Así pues, la selegilina actúa como agonista dopaminérgico (véase la ***Figura 4.14***).

También hay MAO en la sangre, donde desactiva aminas procedentes de alimentos como el chocolate y el queso. Sin esa desactivación, estas aminas podrían provocar aumentos peligrosos de la presión arterial.

Se ha planteado que la dopamina podría ser un neurotransmisor implicado en la esquizofrenia, trastorno mental grave cuyos síntomas incluyen alucinaciones, delirios y alteración de los procesos de pensamiento lógico normales. Fármacos como la **clorpromacina,** que bloquea los receptores D_2, mejoran estos síntomas (paso 7 de la Figura 4.4). Por este motivo, los investigadores han especulado si la esquizofrenia está producida por la hiperactividad de neuronas dopaminérgicas. Otros fármacos descubiertos hace menos tiempo (los denominados *antipsicóticos atípicos*) tienen acciones más complejas, descritas en el Capítulo 16.

NORADRENALINA

Como la **noradrenalina (NAd),** al igual que la ACh, se encuentra en neuronas del sistema nervioso autónomo, ha recibido mucha atención experimental. Los términos *adrenalina* y *epinefrina* son sinónimos, al igual que *noradrenalina* y *norepinefrina*. Veamos por qué. La **adrenalina (epinefrina)** es una hormona producida por la médula suprarrenal, la zona central de las glándulas suprarrenales, situadas inmediatamente por encima de los riñones. La adrenalina también actúa como neurotransmisor en el encéfalo, pero es menos importante que la noradrenalina. En latín, *ad renal* significa «hacia el riñón». En griego, diríamos *epi nephron* («encima del riñón»), de donde procede el término *epinefrina*. Esta última palabra es la adoptada por los farmacólogos de habla inglesa, probablemente porque una compañía farmacéutica se apropió del término *Adrenalin* como nombre comercial;

▷ **metilfenidato** Fármaco que inhibe la recaptación de dopamina.
▷ **monoamino-oxidasa (MAO)** Clase de enzimas que degradan las monoaminas: dopamina, noradrenalina y serotonina.
▷ **selegilina** Fármaco que bloquea la actividad de la MAO-B; actúa como agonista dopaminérgico.
▷ **clorpromacina** Fármaco que alivia los síntomas de la esquizofrenia mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2.
▷ **noradrenalina (NAd)** Una de las catecolaminas; neurotransmisor presente en el encéfalo y la división simpática del sistema nervioso autónomo.
▷ **adrenalina** Una de las catecolaminas; hormona secretada por la médula suprarrenal; también actúa como neurotransmisor en el encéfalo.

FIGURA 4.14 Función de la monoamino-oxidasa
Este dibujo muestra la función de la monoamino-oxidasa en las terminales nerviosas dopaminérgicas y la acción de la selegilina.

booksmedicos.org

en castellano se utilizan con más frecuencia los términos adrenalina y noradrenalina. Los adjetivos correspondientes son *adrenérgico* y *noradrenérgico* (también en inglés —*noradrenergic*—, porque cuesta mucho pronunciar *norepinefrinérgico*).

Hemos visto anteriormente la vía de biosíntesis de la noradrenalina en la Figura 4.11. El compuesto AMPT, que impide la conversión de tirosina en L-DOPA, bloquea la producción de noradrenalina, además de la síntesis de dopamina (paso 2 de la Figura 4.4).

La mayoría de los neurotransmisores se sintetiza en el citoplasma de la terminal nerviosa y después se almacena en vesículas sinápticas de nueva creación. Sin embargo, el último paso de la síntesis de noradrenalina tiene lugar en las propias vesículas. Al principio, las vesículas están llenas de dopamina. Después, la dopamina se convierte en noradrenalina por la acción de la enzima dopamina-β-hidroxilasa presente en el interior de las vesículas. El fármaco **ácido fusárico** inhibe la actividad de la enzima dopamina-β-hidroxilasa, y por este motivo bloquea la producción de noradrenalina sin afectar a la síntesis de dopamina.

La noradrenalina en exceso presente en la terminal nerviosa es degradada por la monoamino-oxidasa tipo A. Un fármaco, la **moclobemida,** bloquea específicamente la MAO-A, y es, por tanto, un agonista noradrenérgico.

Prácticamente todas las regiones encefálicas reciben aferencias de neuronas noradrenérgicas. Los cuerpos celulares de la mayoría de estas neuronas están situados en siete regiones de la protuberancia y el bulbo, y una región del tálamo. Los cuerpos celulares del sistema noradrenérgico más importante están en el ***locus* cerúleo,** un núcleo situado en la protuberancia dorsal. Los axones de estas neuronas proyectan a las regiones mostradas en la Figura 4.15. Como veremos posteriormente, el efecto fundamental de la activación de estas neuronas es un incremento de la vigilancia/alerta, la atención a los acontecimientos del entorno (véase la ***Figura 4.15***).

La mayoría de las neuronas que liberan noradrenalina no lo hacen a través de terminales nerviosas en los extremos de los axones, sino que habitualmente la liberan en las **varicosidades axónicas,** protuberancias en forma de cuenta de las ramas axónicas. Estas varicosidades otorgan un aspecto de collar de cuentas a los axones de las neuronas noradrenérgicas.

Hay varios tipos de receptores noradrenérgicos, identificados por su distinta sensibilidad a algunos fármacos. De hecho, estos receptores suelen denominarse *adrenérgicos* en vez de *noradrenérgicos*, porque son sensibles a la adrenalina además de a la noradrenalina. Las neuronas del sistema nervioso central contienen *receptores adrenérgicos* α_1 y β_2, y *receptores adrenérgicos* β_1 y β_2. Estos cuatro tipos de receptores también se encuentran en varios órganos además del encéfalo, y son los responsables de los efectos de la adrenalina y noradrenalina cuando estas actúan como hormonas fuera del sistema nervioso central. En el encéfalo, todos los autorreceptores pare-

ácido fusárico Fármaco que inhibe la actividad de la enzima dopamina-β-hidroxilasa, bloqueando así la producción de noradrenalina.

moclobemida Fármaco que bloquea la actividad de la MAO-A; funciona como agonista noradrenérgico.

***locus* cerúleo** Grupo de cuerpos celulares noradrenérgicos, de color oscuro, situado en la protuberancia, cerca del extremo rostral del suelo del cuarto ventrículo.

varicosidad axónica Región de mayor tamaño a lo largo del recorrido de un axón que contiene vesículas sinápticas y libera un neurotransmisor o neuromodulador.

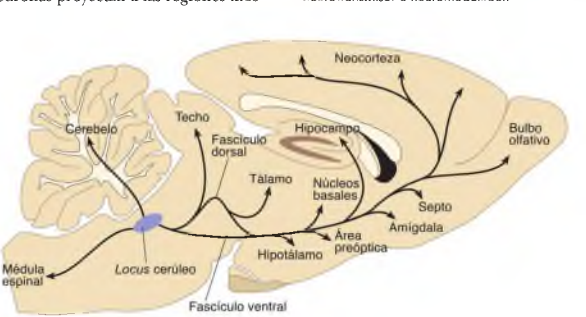


FIGURA 4.15 Vías noradrenérgicas en el encéfalo de rata

Esta figura esquemática muestra las localizaciones de los grupos de neuronas noradrenérgicas más importantes, y la distribución de sus axones y terminales nerviosas.

(Adaptado de Cotman, C. W. and McGaugh, J. L. *Behavioral Neuroscience: An Introduction*. New York: Academic Press, 1980.)

booksmedicos.org

cen ser del tipo α_2. (El fármaco **idazoxán** bloquea los autorreceptores α_2, funcionando así como agonista.) Todos los receptores adrenérgicos son metabotrópicos; están acoplados a proteínas G que controlan la producción de segundos mensajeros.

Los receptores adrenérgicos producen efectos excitadores e inhibidores. Por lo general, los efectos *conductuales* de la liberación de NAd son excitadores. En el encéfalo, los receptores α_1 producen un efecto despolarizador (excitador) lento sobre la membrana postsináptica, mientras que los receptores α_2 causan una hiperpolarización lenta. Los dos tipos de receptores β aumentan la capacidad de respuesta de la neurona postsináptica a sus aferencias excitadoras, lo que presumiblemente está relacionado con la función de este neurotransmisor en la vigilancia/alerta. Las neuronas noradrenérgicas y, concretamente, los receptores α_2, también participan en la conducta sexual y el control del hambre.

SEROTONINA

El tercer neurotransmisor monoaminérgico, la **serotonina** (también denominada **5-HT**, o 5-hidroxitriptamina), también ha recibido mucha atención en la investigación. Sus efectos conductuales son complejos. La serotonina participa en la regulación del estado de ánimo, el control de la ingesta, el sueño y *arousal*, y en la regulación del dolor. Las neuronas serotoninérgicas están implicadas de alguna manera en el control de los sueños.

El precursor de la serotonina es el aminoácido *triptófano*. La enzima *triptófano-hidroxilasa* añade un grupo hidroxilo, produciendo *5-HTP* (5-hidroxitriptófano). La enzima *5-HTP-descarboxilasa* elimina un grupo carboxilo del 5-HTP, y el resultado es 5-HT (serotonina) (véase la ***Figura 4.16***). El fármaco **PCPA** (*p*-clorofenilalanina) bloquea la actividad de la triptófano-hidroxilasa, y es, por lo tanto, un antagonista serotoninérgico.

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en nueve grupos, la mayoría localizados en los núcleos del rafe del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo. Al igual que la noradrenalina, la 5-HT es liberada de varicosidades en vez de terminales nerviosas. Los dos grupos más importantes de cuerpos celulares serotoninérgicos están en los núcleos del rafe mediano y dorsal, y a estos limitaré mi descripción. La palabra *rafe* significa «costura» o «pliegue», y hace referencia al hecho de que la mayoría de los núcleos del rafe están situados en la línea media (o sus proximidades) del tronco del encéfalo. Los núcleos del rafe dorsal y mediano proyectan axones a la corteza cerebral. Además, las neuronas del rafe dorsal inervan los núcleos basales, y las del rafe mediano envían axones a la circunvolución dentada, componente de la formación hipocámpica. La ***Figura 4.17*** ilustra estas conexiones y algunas otras.

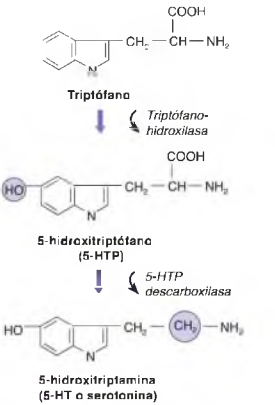


FIGURA 4.16 Biosíntesis de la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT)

Los investigadores han identificado al menos nueve tipos distintos de receptores de serotonina: 5-$HT_{1A\text{-}1B}$, 5-$HT_{1D\text{-}1F}$, 5-$HT_{2A\text{-}2C}$ y 5-HT_3. De estos, los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} funcionan como autorreceptores presinápticos. En el núcleo del rafe dorsal y el mediano, los receptores 5-HT_{1A} sirven de autorreceptores en la membrana de dendritas y soma. Todos los receptores serotoninérgicos son metabotrópicos, excepto el receptor 5-HT_3, ionotrópico. El receptor 5-HT_3 controla un canal de cloruro, lo que significa que produce potenciales postsinápticos inhibidores. Estos receptores parecequе están implicados en las náuseas y el vómito, porque los antagonistas 5-HT_3 han demostrado ser útiles para tratar los efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia usadas en el tratamiento del cáncer. Los farmacólogos han descubierto compuestos que funcionan como agonistas o antagonistas de algunos de los subtipos de receptores serotoninérgicos, pero no de todos ellos.

Los fármacos que inhiben la recaptación de serotonina han alcanzado un lugar muy importante en el tratamiento de los trastornos mentales. El más conocido de

▷ **idazoxán** Compuesto que bloquea los receptores noradrenérgicos α_2 presinápticos, actuando así como agonista, al facilitar la síntesis y liberación de NAd.
▷ **serotonina (5-HT)** Neurotransmisor indolamínico, también llamado 5-hidroxitriptamina.
▷ **PCPA** Compuesto que inhibe la actividad de la triptófano-hidroxilasa, interfiriendo así con la síntesis de 5-HT.

booksmedicos.org

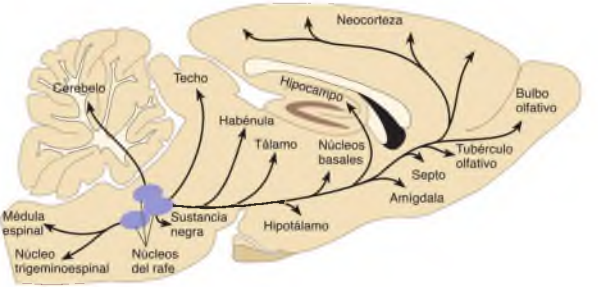


FIGURA 4.17 Vías serotoninérgicas en el encéfalo de rata

Esta representación esquemática muestra las localizaciones de los grupos de neuronas serotoninérgicas más importantes, y la distribución de sus axones y terminales nerviosas.

(Adaptado de Consolazione, A. and Cuello, A. C. CNS serotonin pathways. In *Biology of Serotonergic Transmission*, edited by N. N. Osborne. Chichester, England: Wiley & Sons, 1982.)

ellos, la **fluoxetina,** se usa para tratar la depresión, algunos tipos de trastornos de ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo. Los Capítulos 16 y 17 se ocupan de estos trastornos y de su tratamiento. Otro fármaco, la **fenfluramina,** que provoca liberación de serotonina además de inhibir su recaptación, se usó anteriormente como supresor del hambre en el tratamiento de la obesidad. El Capítulo 12 está dedicado al tema de la obesidad y su control farmacológico.

Varias sustancias alucinógenas producen sus efectos interaccionando con la transmisión serotoninérgica. La sustancia **LSD** (dietilamida del ácido lisérgico) provoca distorsiones de la percepción visual que algunas personas encuentran maravillosas y fascinantes, pero que solo consiguen aterrorizar a otros. Este compuesto, eficaz en dosis extremadamente pequeñas, es un agonista directo de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos del prosencéfalo. Otra droga, la **MDMA** (metilendioximetanfetamina), es un agonista noradrenérgico y serotoninérgico, con efectos excitadores y alucinógenos. Al igual que la anfetamina, fármaco con el que está relacionado, la MDMA (popularmente conocido como «éxtasis») provoca que los transportadores noradrenérgicos operen en dirección contraria, causando la liberación de NAd e inhibiendo su recaptación. Este lugar de acción parece ser el responsable del efecto excitador de la droga. La MDMA también hace que los transportadores serotoninérgicos funcionen al revés, y este lugar de acción es presuntamente el responsable de sus efectos alucinógenos. Por desgracia, la investigación indica que la MDMA puede dañar las neuronas serotoninérgicas y causar déficits cognitivos.

HISTAMINA

La **histamina** se produce a partir de *histidina* (un aminoácido) por la acción de la enzima *histidina-descarboxilasa*. Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas están en un único lugar del encéfalo, el *núcleo tuberomamilar,* situado en la parte posterior del hipotálamo. Las neuronas histaminérgicas envían sus axones a múltiples regiones de la corteza cerebral y el tronco del encéfalo. La histamina es muy importante en la vigilia. De hecho, la actividad de las neuronas histaminérgicas se correlaciona sólidamente con los estados de sueño y vigilia, y los fármacos que bloquean los receptores histaminérgicos causan somnolencia. La histamina también participa en el control del sistema digestivo y el inmunitario, y resulta esencial para el desarrollo de síntomas alérgicos. Los receptores histaminérgicos H_1 son los responsables del picor producido por la histamina y del estrechamiento de los bronquios observado en los ataques de asma; los receptores H_2 estimulan las secreciones gástricas, y los receptores H_2 y H_4 están implicados en reacciones inmunitarias. La *cimetidina,* un antagonista H_2, bloquea la secreción de ácido gástrico. Los receptores H_3 funcionan como autorreceptores en las

▷ **fluoxetina** Fármaco que inhibe la recaptación de 5-HT.
▷ **fenfluramina** Fármaco que estimula la liberación de 5-HT.
▷ **LSD** Droga que estimula los receptores 5-HT_{2A}.
▷ **MDMA** Droga que funciona como agonista serotoninérgico y noradrenérgico, también conocida como «éxtasis»; tiene efectos excitadores y alucinógenos.
▷ **histamina** Neurotransmisor muy importante para estimular la vigilia

booksmedicos.org

terminales de neuronas histaminérgicas encefálicas; así pues, el fármaco *ciproxifan,* un antagonista H_3, aumenta la liberación de histamina. En el sistema nervioso central se encuentran todos los tipos de receptores histaminérgicos.

Los antihistamínicos más antiguos (antagonistas H_1), *difenhidramina,* por ejemplo, producen somnolencia. De hecho, algunos somníferos vendidos sin receta contienen estos compuestos por esa misma razón. Los antihistamínicos modernos usados para tratar síntomas alérgicos no atraviesan la barrera hematoencefálica, de modo que carecen de efectos directos sobre el encéfalo.

Aminoácidos

Todos los neurotransmisores descritos hasta ahora se sintetizan dentro de las neuronas: acetilcolina a partir de colina, catecolaminas, a partir del aminoácido tirosina, y serotonina, a partir del aminoácido triptófano. Algunas neuronas secretan aminoácidos simples como neurotransmisores. Como todas las células del encéfalo usan aminoácidos para sintetizar proteínas, es difícil demostrar que un aminoácido concreto es un neurotransmisor. No obstante, los investigadores sospechan que al menos ocho aminoácidos podrían actuar como neurotransmisores en el sistema nervioso central de los mamíferos. Como vimos en la introducción de esta sección, tres de ellos resultan especialmente importantes, porque son los neurotransmisores más abundantes del SNC: glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina.

GLUTAMATO

Puesto que el **glutamato** (también llamado *ácido glutámico*) y el GABA se encuentran en organismos muy sencillos, muchos investigadores piensan que estos neurotransmisores fueron los primeros en evolucionar. Además de producir potenciales postsinápticos mediante la activación de receptores postsinápticos, también poseen efectos excitadores (ácido glutámico) e inhibidores (GABA) directos sobre los axones; aumentan o disminuyen el umbral de excitación, afectando así a la tasa de aparición de potenciales de acción. Estos efectos directos indican que estas sustancias ejercían una función moduladora global antes incluso del desarrollo evolutivo de moléculas receptoras específicas.

El glutamato es el neurotransmisor excitador principal del encéfalo y la médula espinal. Se produce abundantemente en los procesos metabólicos celulares. No hay una forma eficaz de impedir su síntesis sin alterar otras actividades de la célula.

Los investigadores han descubierto cuatro tipos principales de receptores del glutamato. Tres de ellos son ionotrópicos y su nombre proviene de los ligandos artificiales que los estimulan: **receptor de NMDA, receptor de AMPA** y **receptor de cainato.** El otro receptor del glutamato, **receptor metabotrópico de glutamato,** es metabotrópico, obviamente. En realidad, parece ser que existen al menos ocho subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato, pero sus funciones apenas se conocen, excepto que algunos de ellos funcionan como autorreceptores presinápticos. El receptor de AMPA es el más frecuente. Controla un canal de sodio, de modo que cuando el glutamato se acopla al lugar de unión, produce PPSE. El receptor de cainato tiene efectos similares.

El receptor de NMDA posee ciertas características especiales y muy importantes. Contiene al menos seis lugares de unión distintos, cuatro situados en el exterior del receptor y dos en el interior del canal iónico. Cuando está abierto, el canal iónico controlado por el receptor de NMDA permite que entren iones sodio y calcio a la célula. La entrada de ambos iones causa una despolarización, por supuesto, pero la entrada de calcio (Ca^{2+}) resulta especialmente importante. El calcio actúa como segundo mensajero, uniéndose a varias enzimas celulares y activándolas. Estas enzimas ejercen efectos significativos sobre las propiedades bioquímicas y estructurales de la célula. Como veremos, un resultado importante es la alteración en las características de las sinapsis que constituyen uno de los cimientos de un recuerdo recién formado. Estos efectos de los receptores de NMDA se describen con mucho más detalle en el Capítulo 13. El compuesto **AP5 (2-amino-5-fosfonopentanoato)** bloquea el lugar de unión del glutamato en el receptor de NMDA y afecta negativamente a la plasticidad sináptica y a ciertos tipos de aprendizaje.

La Figura 4.18 presenta el dibujo esquemático de un receptor de NMDA y sus lugares de unión. Obviamente, el glutamato se une a uno de esos lugares, o no lo llamaríamos receptor del glutamato. Sin embargo, el glutamato por sí mismo no puede abrir el canal de calcio. Para que esto suceda, una molécula de glicina debe estar acoplada al lugar de unión de la glicina, situado en el exterior del receptor. (Aún no sabemos por qué la glicina, que también funciona como neurotransmisor inhibidor en algunas partes del sistema nervioso central, es necesaria para la apertura de este canal) (véase la ***Figura 4.18***).

▷ **glutamato** Un aminoácido; neurotransmisor excitador más importante del encéfalo.
▷ **receptor de NMDA** Receptor ionotrópico especializado del glutamato que controla un canal de calcio normalmente bloqueado por iones Mg^{2+}; posee algunos otros lugares de unión.
▷ **receptor de AMPA** Receptor ionotrópico del glutamato que contro a un canal de sodio; estimulado por AMPA.
▷ **receptor de cainato** Receptor ionotrópico del glutamato que contro a un cana de sodio; estimulado por el ácido caínico.
▷ **receptor metabotrópico del glutamato** Grupo ce receptores metabotrópicos sensibles al glutamato.
▷ **AP5 (2-amino-5-fosfonopentanoato)** Compuesto que bloquea el lugar de unión del glutamato en los receptores de NMDA.

booksmedicos.org

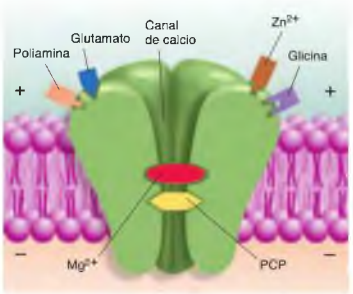


FIGURA 4.18 Receptor de NMDA
Este dibujo de un receptor de NMDA muestra sus lugares de unión.

Un requisito adicional para la apertura del canal del calcio es que *no* haya un ión magnesio en el lugar de unión del magnesio, situado en la profundidad del canal. En condiciones normales, cuando la membrana postsináptica está en el potencial de reposo, un ión magnesio (Mg^{2+}) es atraído al lugar de unión del magnesio y bloquea el canal de calcio. Si una molécula de glutamato se acopla en su lugar de unión, el canal se ensancha, pero el ión magnesio sigue bloqueándolo, de modo que no puede entrar calcio en la neurona postsináptica. Sin embargo, si la membrana postsináptica está parcialmente despolarizada, el ión magnesio resulta repelido de su lugar de unión. Así pues, el receptor de NMDA solo se abre si hay glutamato y la membrana postsináptica está despolarizada. Por tanto, el receptor de NMDA es un canal iónico dependiente del voltaje y del neurotransmisor (véase la ***Figura 4.18***).

¿Qué sucede con los otros tres lugares de unión? Si un iónzinc (Zn^{2+}) se une al lugar de unión del zinc, la actividad del receptor de NMDA disminuye. Por otra parte, el lugar de poliamina tiene un efecto facilitador. (Las poliaminas son sustancias químicas que, según se ha demostrado, son importantes en el crecimiento y desarrollo de los tejidos. Aún no conocemos la relevancia del lugar de unión de poliamina.) El lugar de PCP, situado en la profundidad del canal iónico cerca del lugar de unión del magnesio, acoge una droga alucinógena, la **PCP** (fenciclidina, también denominada «polvo de ángel»). La PCP funciona como antagonista indirecto; cuando se acopla a su lugar de unión, los iones calcio no pueden atravesar el canal iónico. La PCP es una droga sintética, no la produce el encéfalo. Por este motivo, no es el ligando natural del lugar de unión de PCP. Todavía no conocemos cuál es ese ligando y qué función útil desempeña.

Varios compuestos afectan a las sinapsis glutamatérgicas. Como ya sabe, NMDA, AMPA y cainato (más exactamente, *ácido caínico*) son agonistas directos en los receptores nombrados por ellos. Además, una de las drogas más comunes, el alcohol, actúa como antagonista de los receptores de NMDA. Como veremos en el Capítulo 18, este efecto es el responsable de las crisis epilépticas que pueden aparecer por la interrupción brusca del consumo de alcohol crónico en grandes cantidades.

GABA

El **GABA** (ácido gamma-aminobutírico) se sintetiza a partir del ácido glutámico mediante la acción de una enzima (ácido glutámico-descarboxilasa, o GAD) que elimina un grupo carboxilo. El compuesto **alilglicina** inactiva la GAD, impidiendo así la síntesis de GABA (paso 2 de la Figura 4.4). El GABA es un neurotransmisor inhibidor, y parece estar ampliamente distribuido por todo el encéfalo y la médula espinal. Se han identificado dos receptores: $GABA_A$ y $GABA_B$. El receptor $GABA_A$ es ionotrópico y controla un canal de cloruro; el receptor $GABA_B$ es metabotrópico y controla un canal de potasio.

Como sabe, las neuronas del encéfalo están muy interconectadas. Sin la actividad de las sinapsis inhibidoras, estas interconexiones harían que el encéfalo fuera inestable. Es decir, mediante sinapsis excitadoras, las neuronas excitarían a sus vecinas, que, a su vez, excitarían a *sus* vecinas, que entonces excitarían a las neuronas originalmente activas, y así sucesivamente, hasta que la mayoría de las neuronas encefálicas estuviera activándose incontroladamente. En realidad, esto sucede en ocasiones, y lo llamamos *crisis epiléptica*. (La *epilepsia* es un trastorno neurológico caracterizado por la presencia de crisis epilépticas.) Normalmente, las neuronas secretoras de GABA, presentes en gran número en el encéfalo, suponen una influencia inhibidora. Algunos investigadores creen que una de las causas de la epilepsia es una anomalía de la bioquímica de las neuronas secretoras de GABA o de los receptores del GABA.

Al igual que los receptores de NMDA, los receptores del $GABA_A$ son muy complejos; contienen al menos cinco lugares de unión distintos. El lugar de unión principal es para el GABA, por supuesto. El fármaco **muscimol**

▷ **PCP** Fenciclidina; droga que se une al lugar de unión de PCP en el receptor de NMDA y funciona como antagonista indirecto.
GABA Un aminoácido; neurotransmisor inhibidor más importante del encéfalo.
alilglicina Compuesto que inhibe la actividad de la GAD, bloqueando así la síntesis de GABA.
muscimol Agonista directo del lugar de unión del GABA en el receptor $GABA_A$.

booksmedicos.org

mol (derivado de la muscarina, agonista colinérgico) actúa como agonista directo en este lugar (paso 6 de la Figura 4.4). Otro compuesto, la **bicuculina,** bloquea este lugar de unión del GABA, sirviendo de antagonista directo (paso 7 de la Figura 4.4). Un segundo lugar del receptor $GABA_A$ se une a un grupo de fármacos tranquilizantes llamados **benzodiacepinas.** Este grupo contiene el diacepam y el clordiacepóxido, usados para aliviar la ansiedad, inducir el sueño, reducir las crisis epilépticas y producir relajación muscular. Los barbitúricos se unen al tercer lugar. El cuarto está reservado para varios esteroides, incluidos algunos usados para conseguir anestesia general. El quinto lugar se une a la picrotoxina, veneno presente en un arbusto de la India oriental. Además, el alcohol se acopla a un lugar aún desconocido del receptor $GABA_A$ (véase la ***Figura 4.19***).

Los barbitúricos, los fármacos que se unen al lugar esteroideo y las benzodiacepinas promueven la actividad del receptor $GABA_A$; por tanto, todos esos fármacos funcionan como agonistas indirectos. Las benzodiacepinas son **ansiolíticos** muy eficaces, o fármacos «que disuelven la ansiedad». Se usan a menudo en el tratamiento de las personas con trastornos de ansiedad. Además, algunas benzodiacepinas son somníferos útiles, y otras se emplean para tratar ciertos tipos de trastornos epilépticos.

La picrotoxina tiene efectos contrarios a los de benzodiacepinas y barbitúricos: *inhibe* la actividad del receptor $GABA_A$, actuando así como antagonista indirecto. En dosis suficientemente altas, causa convulsiones.

El organismo produce normalmente varias hormonas esteroideas, y algunas hormonas relacionadas con la progesterona (la hormona principal de la gestación) actúan sobre el lugar de unión de esteroides del receptor $GABA_A$, produciendo un efecto sedante, ansiolítico y relajante. Sin embargo, el encéfalo no produce diacepam, barbitúricos ni picrotoxina. Aún no se han descubierto los ligandos naturales de estos lugares de unión.

¿Qué sucede con el receptor $GABA_B$? Este receptor metabotrópico, acoplado a una proteína G, funciona como receptor postsináptico y autorreceptor presináptico. Un agonista del $GABA_B$, el baclofeno, actúa como relajante muscular. Otro compuesto, CGP 335348, es un antagonista. La activación de los receptores $GABA_B$ abre canales de potasio, produciendo potenciales postsinápticos inhibidores hiperpolarizadores.

FIGURA 4.19 Receptor $GABA_A$
Esta representación esquemática de un receptor $GABA_A$ muestra sus lugares de unión.

GLICINA

El aminoácido **glicina** parece ser el neurotransmisor inhibidor en la médula espinal y las partes inferiores del encéfalo. Apenas se conoce su vía de síntesis; hay varias posibles, pero no sabemos lo suficiente como para determinar con cuál de ellas producen glicina las neuronas. La bacteria causante del tétanos libera una sustancia química que impide la liberación de glicina (y también de GABA); la eliminación del efecto inhibidor de estas sinapsis provoca que los músculos se contraigan continuamente.

El receptor de glicina es ionotrópico y controla un canal de cloruro. Así pues, cuando está activo, produce potenciales postsinápticos inhibidores. La **estricnina,** un alcaloide presente en las semillas del *Strychnos nux vomica,* árbol de la India, funciona como antagonista de la glicina. La estricnina es muy tóxica, y en dosis relativamente pequeñas provoca convulsiones y la muerte. No se han encontrado aún compuestos que actúen como agonistas específicos de la glicina.

Los investigadores han descubierto que algunas terminales nerviosas encefálicas liberan a la vez glicina y GABA (Jonas, Bischofberger y Sandkühler, 1998; Nicoll y Malenka, 1998). La ventaja aparente de la liberación conjunta de estos dos neurotransmisores inhibidores es la producción de potenciales postsinápticos rápidos y duraderos: la glicina estimula receptores ionotrópicos rápidos, y el GABA activa receptores metabotrópicos de duración prolongada. Obviamente, la membrana postsináptica de estas sinapsis contiene receptores de glicina y de GABA.

▷ **bicuculina** Antagonista directo del lugar de unión del GABA en el receptor $GABA_A$.
▷ **benzodiacepinas** Grupo de fármacos ansiolíticos; agonistas indirectos del receptor $GABA_A$.
▷ **ansiolítico** Efecto reductor de la ansiedad.
▷ **glicina** Un aminoácido; neurotransmisor inhibidor importante en la parte inferior del tronco del encéfalo y la médula espinal.
▷ **estricnina** Antagonista directo del receptor de glicina.

booksmedicos.org

Péptidos

Estudios recientes han descubierto que las neuronas del sistema nervioso central liberan una gran variedad de péptidos. Los péptidos consisten en dos o más aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos. Todos los péptidos estudiados hasta la fecha se generan a partir de moléculas precursoras. Estos precursores son grandes polipéptidos degradados en fragmentos mediante enzimas especiales. Las neuronas producen los polipéptidos y las enzimas necesarias para romperlos por los lugares correctos. Los fragmentos adecuados se conservan, y el resto se destruye. Como la síntesis de péptidos tiene lugar en el soma, las vesículas que contienen estas sustancias deben ser transportadas a la terminal nerviosa mediante transporte axoplásmico.

Los péptidos se secretan de todas las partes de la terminal nerviosa, no solo de la zona activa; por este motivo, solo una fracción de las moléculas es liberada a la hendidura sináptica. El resto, presumiblemente, actúa sobre receptores de otras células próximas. Una vez liberados, los péptidos son destruidos por enzimas. No hay mecanismos para la recaptación y reciclaje de los péptidos.

Las neuronas liberan varios péptidos distintos. Aunque aparentemente la mayoría actúa como neuromoduladores, algunos sirven de neurotransmisores. Una de las familias de péptidos mejor conocida es el grupo de los **opioides endógenos** (*endógeno* significa «producido internamente»; *opioide* quiere decir «como opio»). La investigación ha puesto de manifiesto que los opiáceos (compuestos tales como opio, morfina y heroína) reducen el dolor por sus efectos directos sobre el encéfalo. (Por favor, tenga en cuenta que el término *opioide* hace referencia a las sustancias químicas endógenas, y *opiáceo* denota los fármacos/drogas.) Pert, Snowman y Snyder (1974) descubrieron que las neuronas de una región concreta del encéfalo contenían receptores especializados que respondían a los opiáceos. Y poco después del descubrimiento del receptor de opiáceos, otros neurocientíficos hallaron los ligandos naturales de esos receptores (Hughes y cols., 1975; Terenius y Wahlström, 1975), a los que denominaron **encefalinas** (del griego *enkephalos,* «en la cabeza»). Actualmente sabemos que las encefalinas son solo dos miembros de la familia de los opioides endógenos; todos ellos se sintetizan a partir de uno de los tres grandes péptidos que sirven de precursores. Además, conocemos que existen como mínimo tres tipos distintos de receptores de opiáceos: μ (mi), δ (delta) y κ (kappa).

Cuando se estimulan los receptores de opiáceos, se activan varios sistemas neuronales diferentes. Uno de ellos produce analgesia, otro inhibe respuestas defensivas típicas de la especie, como huir y esconderse, y un tercero estimula un sistema neuronal implicado en el refuerzo («recompensa»). Este último efecto explica por qué los opiáceos son a menudo drogas de abuso. El Capítulo 7 se ocupa de las situaciones que provocan la secreción de opioides endógenos por parte de las neuronas, y el 18 trata de los mecanismos encefálicos de la adicción a opiáceos.

Hasta ahora, los farmacólogos solo han desarrollado dos tipos de fármacos que afecten a la comunicación neuronal por medio de opioides: agonistas y antagonistas directos. Se han producido muchos opiáceos sintéticos, incluida la heroína (dihidromorfina), y algunos se usan clínicamente como analgésicos (paso 6 de la Figura 4.4). También se han desarrollado varios bloqueantes de receptores de opiáceos (paso 7 de la Figura 4.4). Uno de ellos, la **naloxona,** se emplea para revertir la intoxicación por opiáceos. Este fármaco ha salvado la vida a muchos drogadictos que, de no ser así, habrían fallecido de una sobredosis de heroína.

Como vimos en el Capítulo 2, muchas terminales nerviosas contienen dos tipos distintos de vesículas sinápticas, cada uno relleno con una sustancia diferente. Estas terminales nerviosas liberan péptidos conjuntamente con un neurotransmisor «clásico» (uno de los que acabo de describir). Una de las razones de la liberación conjunta de péptidos es su capacidad para regular la sensibilidad de los receptores pre- o postsinápticos al neurotransmisor. Por ejemplo, las terminales nerviosas del nervio salivar del gato (que controla la secreción de saliva) liberan acetilcolina y un péptido llamado VIP. Cuando la tasa de activación de los axones es baja, únicamente se libera ACh y solo se secreta una pequeña cantidad de saliva. Con una tasa mayor, se liberan ambas sustancias, y el VIP aumenta espectacularmente la sensibilidad de los receptores muscarínicos de la glándula salivar a la ACh; entonces, se secreta mucha saliva.

En el encéfalo también se encuentran varias hormonas peptídicas secretadas por las glándulas endocrinas, y actúan como neuromoduladores. En algunos casos, los péptidos periféricos y centrales realizan funciones relacionadas. Por ejemplo, fuera del sistema nervioso, la hormona angiotensina actúa directamente sobre los riñones y vasos sanguíneos para producir efectos que ayudan al organismo a hacer frente a la pérdida de líquido, y dentro del sistema nervioso, los circuitos neuronales que utilizan angiotensina como neurotransmisor realizan funciones complementarias, incluida la activación de los circuitos neuronales que generan la sed. La existencia de la barrera hematoencefálica mantiene a las

opioides endógenos Grupo de péptidos secretados por el encéfalo que actúan como los opiáceos.
encefalina Uno de los opioides endógenos.
naloxona Fármaco que bloquea los receptores de opiáceos.

booksmedicos.org

hormonas de la circulación general separadas del líquido extracelular encefálico, lo que significa que la misma molécula peptídica puede ejercer efectos distintos en esas dos regiones.

Muchos péptidos producidos en el encéfalo tienen efectos conductuales muy interesantes, que se describirán en próximos capítulos.

Lípidos

Varias sustancias derivadas de los lípidos sirven para transmitir mensajes dentro de una célula o entre ellas. Los mejor conocidos, y probablemente los más importantes, son los **endocannabinoides** («sustancias endógenas tipo cannabis), ligandos naturales de los receptores responsables de los efectos fisiológicos del componente activo de la marihuana. Matsuda y cols. (1990) descubrieron que el **THC** (tetrahidrocannabinol, el componente activo de la marihuana) estimula receptores cannabinoides situados en regiones específicas del encéfalo (véase la ***Figura 4.20***). Desde entonces se han descubierto dos tipos de receptores cannabinoides, CB_1 y CB_2, ambos metabotrópicos. Los receptores CB_1 están en el encéfalo, especialmente en la corteza frontal, corteza del cíngulo anterior, núcleos basales, cerebelo, hipotálamo e hipocampo. En el tronco del encéfalo se encuentran receptores CB_1 en una concentración muy escasa, lo que explica la baja toxicidad del THC. Los receptores CB_2 están fuera del encéfalo, especialmente en células del sistema inmunitario.

El THC produce analgesia y sedación, estimula el apetito, reduce las náuseas causadas por fármacos anticancerosos, alivia los ataques de asma, disminuye la presión intraocular en los pacientes con glaucoma y reduce los síntomas de ciertos trastornos motores. En contrapartida, el THC interfiere con la concentración y memoria, altera la percepción visual y auditiva, y distorsiona la percepción del paso del tiempo. Devane y cols. (1992) descubrieron el primer ligando natural del receptor de THC: una sustancia semejante a un lípido a la que llamaron **anandamida,** por la palabra *ananda,* que en sánscrito quiere decir «gozo». Unos años después del descubrimiento de la anandamida, Mechoulam y cols. (1995) descubrieron otro endocannabinoide, el 2-araquidonilglicerol (2-AG).

La anandamida parece sintetizarse a demanda; es decir, se produce y libera a medida que sea necesaria, y no se almacena en vesículas sinápticas. Es inactivada por una enzima, la **FAAH** (amida hidrolasa de ácidos grasos), presente en las neuronas secretoras de anandamida. Como la enzima se encuentra en ese lugar, las moléculas de anandamida deben ser transportadas de nuevo a esas neuronas, proceso realizado por los transportadores de anandamida. Aparte del THC, se han descubierto varios compuestos que afectan a las acciones de los endocannabinoides. Los receptores CB_1 son bloqueados por el fármaco **rimonabant,** la enzima FAAH resulta inhibida por **MAFP,** y **AM1172** inhibe la recaptación.

Los receptores CB_1 se encuentran en terminales nerviosas de neuronas glutamatérgicas, GABAérgicas, colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas, en las que actúan como heterorreceptores presinápticos, regulando la liberación del neurotransmisor (Iversen, 2003). Cuando se activan, los receptores abren canales de potasio en las terminales nerviosas, acortando la duración de los potenciales de acción en ese lugar y reduciendo la cantidad del neurotransmisor liberado. Cuando las neuronas liberan cannabinoides, las moléculas difunden a unos 20 μm de distancia en todas las direcciones, y sus efectos persisten varias decenas de segundos. La alteración de la memoria a corto plazo que acompaña al consumo de marihuana parece

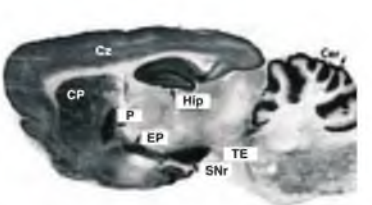


FIGURA 4.20 Receptores cannabinoides en el encéfalo de rata

En esta autorradiografía, el encéfalo fue incubado en una solución que contenía un ligando radioactivo de los receptores cannabinoides. Los receptores están indicados por las zonas más oscuras. (La autorradiografía se describe en el Capítulo 5.) (Cer = cerebelo; CP = núcleo caudado/putamen; Cz = corteza; EP = núcleo ertopeduncular; Hip = hipocampo; P = pálido; SNr = sustancia negra; TE = tronco del encéfalo.)

(Cortesía de Miles Herkenham. National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)

▷ **endocannabinoide** Lípido, ligando endógeno de los receptores cannabinoides, que también se unen al THC, el componente activo de la marihuana.

▷ **THC** Componente activo de la marihuana; activa los receptores CB1 en el encéfalo.

▷ **anandamida** El primer cannabinoide descubierto y, probablemente, el más importante.

▷ **FAAH** Amida hidrolasa de ácidos grasos, enzima que degrada la anandamida una vez devuelta esta a la célula por los transportadores de anandamida.

▷ **rimonabant** Fármaco que bloquea los receptores CB_1.

▷ **MAFP** Compuesto que inhibe la FAAH; impide la degradación de la anandamida.

▷ **AM1172** Compuesto que inhibe la recaptación de anandamida.

booksmedicos.org

estar causada por la acción del THC sobre los receptores CB_1 en el hipocampo. Los endocannabinoides también parecen ser importantes en los efectos reforzadores de los opiáceos: una mutación dirigida que impide la producción de receptores CB_1 anula los efectos reforzadores de la morfina, pero no los de la cocaína, la anfetamina o la nicotina (Cossu y cols., 2001). El Capítulo 18 contiene más información acerca de estos efectos de los cannabinoides.

Tres párrafos atrás mencioné que el THC (y, por supuesto, los endocannabinoides) tiene un efecto analgésico. Agarwal y cols. (2007) encontraron que el THC ejerce su efecto analgésico estimulando los receptores CB_1 del sistema nervioso periférico. Además, un analgésico vendido sin receta y muy usado, el *paracetamol*, también actúa sobre estos receptores. Cuando llega a la sangre, el paracetamol se convierte en otro compuesto que después se une al ácido araquidónico, el precursor de la anandamida. Este compuesto llega a los receptores CB_1 periféricos y los activa, reduciendo la sensación de dolor. Como el compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica, no produce los efectos del THC. La administración de un antagonista de CB_1 bloquea por completo el efecto analgésico del paracetamol (Bertolini y cols., 2006).

Nucleósidos

Un nucleósido es una sustancia compuesta por una molécula de azúcar unida a una base púrica o pirimidínica. Una de estas sustancias, la **adenosina** (combinación de ribosa y adenina), funciona como neuromodulador en el encéfalo.

Conocemos que los astrocitos liberan adenosina cuando las neuronas encefálicas tienen poco combustible u oxígeno. La liberación de adenosina activa receptores en vasos sanguíneos próximos y hace que se dilaten, incrementando el flujo sanguíneo y ayudando a llevar más sustancias a la región necesitada. La adenosina también actúa como neuromodulador, a través de su acción sobre al menos tres tipos distintos de receptores. Los receptores de adenosina están acoplados a proteínas G, y su efecto consiste en abrir canales de potasio, produciendo potenciales postsinápticos inhibidores.

Como los receptores de adenosina suprimen la actividad neuronal, la adenosina y otros agonistas de sus receptores tienen, por lo general, efectos inhibidores sobre la conducta. De hecho, como veremos en el Capítulo 9, hay indicios sólidos de que los receptores de adenosina son importantes en el control del sueño. Por ejemplo, la cantidad de adenosina encefálica aumenta durante la vigilia y disminuye en el sueño. Ciertamente, la acumulación de adenosina tras una vigilia prolongada podría ser la causa más importante de la somnolencia consiguiente. Una sustancia muy común, la **cafeína,** bloquea los receptores de adenosina (paso 7 de la Figura 4.4), y por eso produce efectos excitadores. La cafeína es un alcaloide amargo presente en el café, el té, semillas del cacao y otras plantas. En buena parte del mundo, la mayoría de la población adulta consume cafeína todos los días, por fortuna sin secuelas aparentes (véase la ***Tabla 4.2***).

TABLA 4.2 Contenido típico de cafeína del chocolate y otras bebidas

Catecolamina	Indolamina
Chocolates	
Chocolate de repostería	123 mg/100 g
Chocolate con leche	21 mg/100 g
Bebidas	
Café	85 mg/150 ml
Café descafeinado	3 mg/150 ml
Té (3 min de infusión)	28 mg/150 ml
Cacao o chocolate caliente	30 mg/150 ml
Refresco de cola	30-46 mg/350 ml

Basado en datos obtenidos de Somani y Gupta, 1988.

Gases solubles

Recientemente, los investigadores han descubierto que las neuronas emplean al menos dos gases simples y solubles, óxido nítrico y monóxido de carbono, para comunicarse entre ellas. Uno de ellos, el **óxido nítrico (NO),** ha recibido la máxima atención. El óxido nítrico (que no hay que confundir con el óxido nitroso, o gas de la risa) es un gas soluble producido por la actividad de una enzima presente en ciertas neuronas. Los investigadores han descubierto que el NO se emplea como mensajero en muchas partes del organismo; por ejemplo, participa en el control de los músculos en la pared intestinal, dilata los vasos sanguíneos en regiones encefálicas que se activan metabólicamente y estimula las modificaciones de los vasos sanguíneos que conducen a la erección del pene (Culotta y Koshland,

▷ **adenosina** Nucleósido compuesto por ribosa y adenina; funciona como neuromodulador en el encéfalo.
▷ **cafeína** Sustancia que bloquea los receptores de adenosina.
▷ **óxido nítrico (NO)** Gas producido por células del sistema nervioso; usado como medio de comunicación entre las células.

www.meditorial.com

booksmedicos.org

1992). Como veremos en el Capítulo 13, es posible que el NO también esté implicado en el establecimiento de los cambios neuronales producidos por el aprendizaje.

Todos los neurotransmisores y neuromoduladores descritos hasta ahora (con la excepción de la anandamida y la adenosina) son almacenados en vesículas sinápticas y liberados por las terminales nerviosas. El óxido nítrico se produce en varias regiones de la neurona, dendritas incluidas, y se libera en cuanto se produce. O, más precisamente, difunde al exterior de la célula en cuanto se produce. No activa receptores unidos a la membrana, sino que entra en las células próximas, donde activa una enzima responsable de la producción de un segundo mensajero, el GMP cíclico. A los pocos segundos de ser producido, el óxido nítrico se convierte en compuestos biológicamente inactivos.

El óxido nítrico se sintetiza a partir de arginina, un aminoácido, mediante la activación de una enzima denominada **óxido nítrico-sintasa**. Esta enzima puede ser inactivada (paso 2 de la Figura 4.4) por un compuesto llamado L-NAME (nitro-L-arginina metilo éster).

Sin duda, habrá oído hablar del fármaco conocido como *sildenafilo* (más conocido por su nombre comercial, Viagra), usado para tratar la disfunción eréctil (dificultad para mantener la erección del pene) en los hombres. Como acabamos de ver, el óxido nítrico ejerce sus efectos fisiológicos estimulando la producción de GMP cíclico. Aunque el óxido nítrico solo permanece unos segundos, el GMP cíclico dura algo más, pero finalmente es destruido por una enzima. Las moléculas de sildenafilo se unen a esa enzima, provocando que la degradación de GMP cíclico sea mucho más lenta. En consecuencia, la erección se mantiene más tiempo. (Por cierto, el sildenafilo tiene efectos en otras partes del organismo, y se usa para tratar el mal de altura y otros trastornos vasculares.)

▷ **óxido nítrico-sintasa** Enzima responsable de la producción de óxido nítrico.

RESUMEN INTERMEDIO

www.edilibros.com

Neurotransmisores y neuromoduladores

El sistema nervioso contiene distintos neurotransmisores; cada uno de ellos interacciona con uno o más receptores especializados. Los neurotransmisores más estudiados son la acetilcolina y las monoaminas: dopamina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina (serotonina) e histamina. La síntesis de estos neurotransmisores está controlada por una serie de enzimas. Varios aminoácidos funcionan también como neurotransmisores; los más importantes son glutamato (ácido glutámico), GABA y glicina. El glutamato actúa como neurotransmisor excitador; los otros son neurotransmisores inhibidores.

Los neurotransmisores peptídicos están compuestos por cadenas de aminoácidos. Al igual que las proteínas, los péptidos son sintetizados en los ribosomas según las secuencias codificadas por los cromosomas. El grupo mejor conocido de péptidos en el sistema nervioso son los opioides endógenos, cuyos efectos imitan compuestos como el opio y la heroína. Dos lípidos funcionan como mensajeros químicos: anandamida y 2-AG son ligandos endógenos de los receptores cannabinoides. Los receptores CB_1 se encuentran en el sistema nervioso central, y los receptores CB_2, fuera de la barrera hematoencefálica. La adenosina, un nucleósido con efectos inhibidores sobre la transmisión sináptica, es liberada por neuronas y células gliales del encéfalo. Además, dos gases solubles (óxido nítrico y monóxido de carbono) son capaces de difundir al exterior de la célula que los produjo y desencadenar la producción de un segundo mensajero en las células adyacentes.

Este capítulo menciona muchos compuestos y sus efectos. Están resumidos en la ***Tabla 4.3*** para que resulte más sencillo.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Qué tipo o tipos de fármacos podrían teóricamente emplearse para tratar los trastornos epilépticos? Explíquelo.
2. Una de las causas de los síntomas de esquizofrenia podría ser la actividad excesiva en las sinapsis dopaminérgicas del encéfalo. Explique por qué el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson provoca en ocasiones esos síntomas.

booksmedicos.org

TABLA 4.3 Compuestos mencionados en este capítulo

Neurotransmisor	Nombre del compuesto	Efecto del compuesto	Efecto sobre la transmisión sináptica
Acetilcolina (ACh)	Toxina botulínica	Bloquea la liberación de ACh	Antagonista
	Veneno de la araña viuda negra	Estimula la liberación de ACh	Agonista
	Nicotina	Estimula los receptores nicotínicos	Agonista
	Curare	Bloquea los receptores nicotínicos	Antagonista
	Muscarina	Estimula los receptores muscarínicos	Agonista
	Atropina	Bloquea los receptores muscarínicos	Antagonista
	Neostigmina	Inhibe la acetilcolinesterasa	Agonista
	Hemicolinio	Inhibe la recaptación de colina	Antagonista
Dopamina (DA)	L-DOPA	Promueve la síntesis de DA	Agonista
	AMPT	Inhibe la síntesis de DA	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de DA en vesículas sinápticas	Antagonista
	Clorpromacina	Bloquea los receptores D_2	Antagonista
	Clozapina	Bloquea los receptores D_4	Antagonista
	Cocaína, metilfenidato	Bloquea la recaptación de DA	Agonista
	Anfetamina	Estimula la liberación de DA	Agonista
	Selegilina	Bloquea la MAO-B	Agonista
Noradrenalina (NAd)	Ácido fusárico	Inhibe la síntesis de NAd	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de NAd en vesículas sinápticas	Antagonista
	Idazoxán	Bloquea los autorreceptores α_2	Agonista
	Desipramina	Inhibe la recaptación de NAd	Agonista
	Moclobemida	Inhibe la MAO-A	Agonista
	MDMA, anfetamina	Estimula la liberación de NAd	Agonista
Serotonina (5-HT)	PCPA	Inhibe la síntesis de 5-HT	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de 5-HT en vesículas sinápticas	Antagonista
	Fenfluramina	Estimula la liberación de 5-HT	Agonista
	Fluoxetina	Inhibe la recaptación de 5-HT	Agonista
	LSD	Estimula los receptores 5-HT_{2A}	Agonista
	MDMA	Estimula la liberación de 5-HT	Agonista
Histamina	Difenhidramina	Bloquea los receptores H_1	Antagonista
	Cimetidina	Bloquea los receptores H_2	Antagonista
	Ciproxifan	Bloquea los autorreceptores H_3	Agonista
Glutamato	AMPA	Estimula el receptor de AMPA	Agonista
	Ácido caínico	Estimula el receptor de cainato	Agonista
	NMDA	Estimula el receptor de NMDA	Agonista
	AP5	Bloquea el receptor de NMDA	Antagonista
GABA	Alilglicina	Inhibe la síntesis de GABA	Antagonista
	Muscimol	Estimula los receptores del GABA	Agonista
	Bicuculina	Bloquea los receptores del GABA	Antagonista
	Benzodiacepinas	Actúan como agonistas indirectos del GABA	Agonista
Glicina	Estricnina	Bloquea los receptores de glicina	Antagonista
Opioides	Opiáceos (morfina, heroína, etc.)	Estimulan los receptores de opiáceos	Agonista
	Naloxona	Bloquea los receptores de opiáceos	Antagonista
Anandamida	Rimonabant	Bloquea los receptores cannabinoides CB1	Antagonista
	THC	Estimula los receptores cannabinoides CB1	Agonista
	MAFP	Inhibe la FAAH	Agonista
	AM1172	Bloquea la recaptación de anandamida	Agonista
Adenosina	Cafeína	Bloquea los receptores de adenosina	Antagonista
Óxido nítrico	L-NAME	Inhibe la síntesis de NO	Antagonista
	Sildenafilo	Inhibe la destrucción del GMP cíclico	Agonista

www.medicos.com

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa las vías de administración y la distribución de los fármacos en el organismo.
2. Describa la eficacia farmacológica, los efectos de la administración repetida y el efecto placebo.
3. Describa los efectos de los fármacos sobre los neurotransmisores y los receptores pre- y postsinápticos.
4. Resuma la función global de neurotransmisores y neuromoduladores, y describa las vías colinérgicas del encéfalo y los compuestos que afectan a estas neuronas.
5. Describa las vías monoaminérgicas del encéfalo y los compuestos que afectan a estas neuronas.
6. Resuma la función de las neuronas que liberan aminoácidos neurotransmisores y describa los compuestos que afectan a estas neuronas.
7. Describa los efectos de péptidos, lípidos, nucleósidos y gases solubles liberados por las neuronas.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ DROGADICCIÓN Y CIRCUITOS DE RECOMPENSA ENCEFÁLICOS

Muchos de los compuestos descritos en este capítulo tienen potencial de abuso. Este parece estar relacionado con la activación de los circuitos de recompensa encefá cos. Ciertamente, todas las drogas de abuso, con una excepción conocida, desencadenan en ú timo término la liberación de dopamina en los circuitos de recompensa encefálicos. El módulo **Drogadicción y circuitos de recompensa encefálicos** del encéfalo virtual muestra estos circuitos.

booksmedicos.org

capítulo

5

Métodos y procedimientos de investigación

Sumario

■ **Ablación experimental**
Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral
Realización de lesiones cerebrales
Cirugía estereotáxica
Métodos histológicos
Marcado de conexiones neurales
Estudio de la estructura del cerebro humano *in vivo*
Resumen intermedio

■ **Registro y estimulación de la actividad neural**
Registro de la actividad neural
Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro
Estimulación de la actividad neural
Resumen intermedio

■ **Métodos neuroquímicos**
Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas
Localización de receptores específicos
Estimación de las sustancias químicas que segrega el cerebro
Resumen intermedio

■ **Métodos genéticos**
Estudios con gemelos
Estudios sobre adopción
Estudios genómicos
Mutaciones dirigidas
Oligonucleótidos «antisentido»
Resumen intermedio

booksmedicos.org

En julio de 1982, empezaron a llegar a las consultas de Neurología del norte de California algunos jóvenes que presentaban intensos y graves síntomas (Langston y cols., 1983). Los pacientes más gravemente afectados estaban casi paralizados por completo. No podían hablar de manera inteligible, salivaban constantemente y tenían los ojos siempre abiertos, con la mirada fija. Otros, menos graves, andaban con un paso lento, vacilante, moviéndose despacio y con gran dificultad. Los síntomas se parecían a los de la enfermedad de Parkinson, pero este trastorno se va manifestando gradualmente. Además, rara vez se da antes del final de la vida adulta y los pacientes estaban todos ellos entre los veinte y los treinta años de edad.

El factor común que relacionaba a estos pacientes era el consumo de drogas por vía intravenosa: todos habían tomado una «heroína nueva», un opioide sintético relacionado con la petidina (Demerol). Ciertas pesquisas revelaron que la droga ilícita estaba contaminada con MPTP, un químico tóxico que daña a las neuronas dopaminérgicas y provoca los síntomas neurológicos. Dado que los síntomas eran similares a los de la enfermedad de Parkinson, se trató a los pacientes con L-DOPA [levodopa], el fármaco que se utiliza en el tratamiento de dicha enfermedad, y todos ellos mostraron una mejoría significativa de sus síntomas. Lamentablemente, la mejoría fue temporal: la droga dejó de ser eficaz.

El trasplante de neuronas fetales, un método neuroquirúrgico experimental para tratar el parkinsonismo, ha resultado hasta cierto punto prometedor. El fundamento de este procedimiento es el siguiente: los síntomas parkinsonianos, ya sean debidos a la enfermedad de Parkinson o a los efectos tóxicos del MPTP, se deben a la falta de dopamina en el núcleo caudado y el putamen. Por el momento no se puede inducir el desarrollo de nuevas neuronas dopaminérgicas en el encéfalo. Sin embargo, si se pueden injertar neuronas secretoras de dopamina en el núcleo caudado y el putamen, y si estas sobreviven y secretan dopamina, entonces tal vez los síntomas parkinsonianos disminuyan. Puesto que las neuronas implantadas han de estar indemnes, ser resistentes y no desencadenar la reacción del sistema inmunitario del receptor, lo más razonable es obtenerlas de fetos humanos abortados —o, quizá algún día, de cultivos de hemocitoblastos (células madre) estimulados para convertirse en neuronas secretoras de dopamina—.

Al menos a uno de los afectados por la intoxicación con MPTP se le realizó este tipo de trasplante. (Llamémosle Sr. B.). Antes de que tuviera lugar la intervención, se le inyectó L-DOPA radioactiva, sustancia precursora de dopamina. Luego, una hora más tarde, se le condujo a una pequeña sala en la que había un equipo de TEP. Su cabeza fue situada dentro del aparato y durante varios minutos la máquina obtuvo datos de las partículas subatómicas emitidas a medida que se degradaba la L-DOPA radioactiva en su encéfalo.

Unas cuantas semanas más tarde, el Sr. B. ingresó en el hospital para someterse a una intervención quirúrgica. El equipo médico extrajo neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de varios cerebros de fetos y las preparó para implantarlas en el cerebro del Sr. B. Este estaba anestesiado y el cirujano le hizo unas incisiones en el cuero cabelludo para dejar al descubierto partes del cráneo. Acopló el soporte de un instrumento estereotáxico a su cráneo, tomó algunas medidas y luego taladró varios orificios. Utilizó el instrumento estereotáxico para dirigir la inyección de las neuronas fetales al núcleo caudado y el putamen del Sr. B. Una vez realizada la inyección, el cirujano retiró el soporte estereotáxico y suturó las incisiones realizadas en el cuero cabelludo.

La operación tuvo un éxito considerable: el Sr. B recuperó en gran parte el control motor. Poco más de un año después se le volvió a inyectar L-dopa radioactiva y de nuevo se le colocó la cabeza en el equipo de TEP. Los resultados de esta segunda exploración indicaron lo que significaba su recuperación: las células habían sobrevivido y estaban segregando dopamina.

El estudio de la Fisiología de la Conducta implica el esfuerzo de investigadores de muchas disciplinas científicas, incluyendo la Fisiología, la Neuroanatomía, la Bioquímica, la Psicología, la Endocrinología y la Histología. Llevar a cabo un proyecto de investigación en Neurociencia comportamental requiere dominar muchas técnicas experimentales. Puesto que diferentes procedimientos llevan a menudo a resultados contradictorios, los investigadores han de estar familiarizados con las ventajas y las limitaciones de los métodos que emplean. En este sentido, la investigación científica conlleva un proceso de cuestionarse cuál es la naturaleza de los fenómenos, y el método que se utiliza enmarca la cuestión. Con frecuencia se obtiene una respuesta que extraña, hasta que más tarde se cae en la cuenta de que no se estaba planteando la pregunta correcta. Como se verá, las mejores conclusiones sobre la Fisiología de la Conducta no se extraen de un único experimento, sino de

booksmedicos.org

un programa de investigación que permite comparar los resultados de estudios que abordan el mismo problema con métodos diferentes.

Los investigadores disponen de una enorme —y sorprendente— serie de métodos de investigación. Si se presentara aquí tan solo un inventario de ellos, no sería de sorprender que el lector se perdiera o, simplemente, perdiera interés. En vez de ello, se presentarán únicamente los procedimientos más importantes y utilizados con mayor frecuencia, estructurados en torno a unos cuantos problemas que han estudiado los investigadores. De esta manera, deberá resultar más fácil darse cuenta del tipo de información que aportan los diversos métodos de investigación y entender sus ventajas y desventajas. También permitirá describir las estrategias de las que se valen los investigadores para diseñar y realizar un experimento basándose en los resultados del anterior.

Ablación experimental

Uno de los principales métodos de investigación utilizados para estudiar las funciones cerebrales requiere destruir una parte del encéfalo y evaluar la conducta subsecuente del animal. Este método se denomina **ablación experimental** (del término latino *ablatus*, «llevarse de»). En la mayoría de los casos, dicha técnica no implica extraer el tejido cerebral, en vez de ello, el investigador destruye algo de tejido y lo deja en su sitio. La ablación experimental es el más antiguo de los métodos utilizado en Neurociencia y sigue utilizándose frecuentemente hoy en día.

Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral

Una *lesión* es una herida o un traumatismo, y un investigador que destruye una parte del cerebro por lo general describe el daño como una *lesión cerebral*. Los experimentos en los que se daña una parte del encéfalo y después se observa la conducta del animal se llaman **estudios de lesión.** Su fundamento teórico es que la función de un área cerebral puede deducirse basándose en las conductas que el animal ya no puede realizar después de que se haya destruido dicha área. Por ejemplo, si después de que se haya destruido parte del encéfalo de un animal este ya no puede realizar tareas que requieren ver, se puede concluir que el animal está ciego y que el área dañada desempeña alguna función en la visión.

¿Qué es en realidad lo que se puede aprender de los estudios de lesión? Nuestro objetivo es descubrir cuáles son las funciones que cumplen las diferentes regiones cerebrales y luego entender cómo se combinan estas funciones para dar lugar a determinadas conductas. La distinción entre *función cerebral* y *conducta* es importante. Así, los circuitos que hay en el encéfalo realizan funciones, no conductas. Ninguna región cerebral o circuito neural es el único responsable de una conducta: cada región desempeña una función (o una serie de funciones) que contribuye a la ejecución de la conducta. Por ejemplo, el acto de leer implica funciones que requieren controlar los movimientos oculares, enfocar la lente del ojo, percibir y reconocer palabras y letras, comprender el significado de las palabras, etcétera. No obstante, algunas de estas funciones participan también en otras conductas. Por ejemplo, el control del movimiento de los ojos y del enfoque se necesitan para cualquier tarea que requiera mirar, así como los mecanismos cerebrales que se utilizan para comprender el significado de las palabras intervienen también en la comprensión del habla. La tarea del investigador es comprender cuáles son las funciones que se necesitan para llevar a cabo una conducta específica y determinar cuáles son los circuitos de neuronas cerebrales responsables de cada una de esas funciones.

La interpretación de los datos de los estudios de lesión se complica por el hecho de que todas las regiones del encéfalo están conectadas entre sí. Supongamos que sabemos bien las funciones que se requieren para que se lleve a cabo una determinada conducta y descubrimos que la lesión de la estructura X altera una determinada conducta: ¿hemos de concluir forzosamente que los circuitos neuronales localizados en dicha estructura cumplen una función esencial en esa conducta? Lamentablemente, no. Puede que, de hecho, la función que nos interesa la realicen circuitos neurales que se localizan en otra parte del encéfalo y que la lesión de la estructura X tan solo interfiera en el normal funcionamiento de los circuitos neurales de la estructura Y.

Realización de lesiones cerebrales

¿Cómo se efectúan las lesiones cerebrales? Lo más frecuente es que la región que se quiere destruir esté oculta en el interior del encéfalo. Las lesiones cerebrales de regiones subcorticales —regiones localizadas debajo de la corteza— se realizan por lo general haciendo pasar una corriente eléctrica a través de un electrodo de acero inoxidable que, salvo en la punta, está cubierto por un barniz aislante eléctrico. Se guía el electrodo siguiendo un método estereotáxico, de modo que su extremo llegue al lugar adecuado. (La cirugía estereotáxica se describe en el próximo subapartado.) Luego, recurrimos a un instrumento para producir lesiones,

ablación experimental Extirpación o destrucción de una parte de encéfalo de un animal de laboratorio. Se supone que las funciones que ya no pueden realizarse son las que dicha región controlaba previamente.

estudio de lesión Sinónimo de ablación experimental.

booksmedicos.org

que produce una corriente de radiofrecuencias (RF) —corriente alterna de frecuencia muy elevada—. El paso de la corriente a través del tejido cerebral produce una alta temperatura, que destruye las células cercanas a la región que rodea la punta del electrodo (véase la ***Figura 5.1***).

Las lesiones producidas con este método destruyen todo lo que se encuentra en las cercanías de la punta del electrodo, incluyendo los somas neuronales y los axones de las neuronas que atraviesan la región. Un método más selectivo de producir lesiones cerebrales es emplear un aminoácido excitador como el *ácido caínico*, que destruye las neuronas estimulándolas hasta destruirlas. (Como se vio en el Capítulo 4, el ácido caínico estimula los receptores glutamatérgicos.) A este tipo de lesiones se les llama **lesiones excitotóxicas.** Cuando se inyecta a través de una *cánula* (un pequeño tubo de metal) un aminoácido excitador en una región cerebral, este destruye los somas celulares vecinos, pero no los axones de las diferentes neuronas que pasan por los alrededores (véase la ***Figura 5.2***). Esta selectividad le permite al investigador determinar si los efectos comportamentales de la destrucción de una estructura cerebral concreta se deben a la muerte de las neuronas que allí se localizan o a la lesión de los axones que pasan cerca. Por ejemplo, unos investigadores descubrieron que las lesiones por RF de una región determinada del tronco del encéfalo abolían el sueño REM, por lo tanto creyeron que esa región participaba en el establecimiento de dicha fase del sueño. (El sueño REM es la fase del sueño en la que tienen lugar los ensueños). Pero estudios posteriores demostraron que cuando se utiliza ácido caínico para destruir las neuronas que contiene esa región, el sueño de los animales *no* resulta afectado, de modo que las lesiones por RF debieron alterar el sueño al destruir los axones que atraviesan el área.

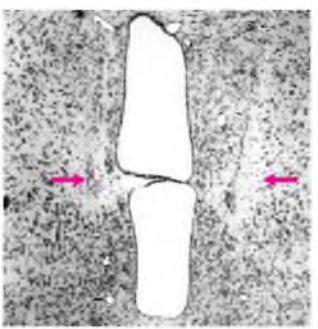


FIGURA 5.1 Lesión por radiofrecuencia

Las flechas señalan minúsculas lesiones producidas por el paso de una corriente de radiofrecuencia a través de los extremos de electrodos de acero inoxidable, situados en el núcleo preóptico medial del encéfalo de una rata. (Sección frontal, tinción de cuerpos celulares.)

(Tomado de Turkenburg, J. L., Swaab, D. F., Endert, E., et al. *Brain Research Bulletin*, 1988, 21, 215-224. Reproducido con autorización.)

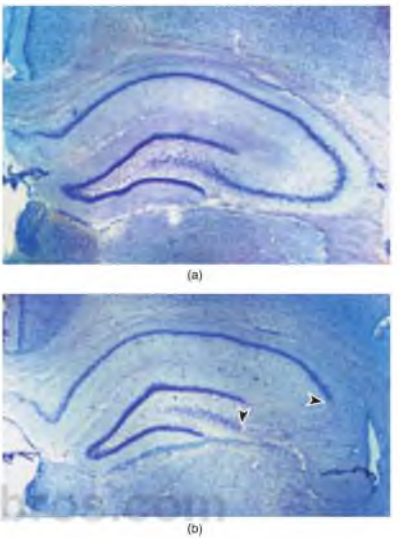


FIGURA 5.2 Lesión excitotóxica

(a) En esta sección puede verse el hipocampo intacto del encéfalo de una rata. (b) Lesión producida por la infusión de un aminoácido excitador en una región del hipocampo. Las puntas de flecha señalan los límites de la región en la que se han destruido las neuronas.

(Por cortesía de Benno Roozendaal, University of California, Irvine.)

Se dispone, incluso, de métodos más específicos para marcar y lesionar un tipo determinado de neuronas. Por ejemplo, los biólogos moleculares han ideado procedimientos para *conjugar* (combinar) *saporina*, una proteína tóxica, con anticuerpos que se unirán a proteínas específicas presentes únicamente en ciertos tipos de neuronas

▷ **lesión excitotóxica** Lesión cerebral producida por la inyección en el cerebro de un aminoácido excitador, como por ejemplo el ácido caínico.

booksmedicos.org

encefálicas. Los anticuerpos marcan estas proteínas, y la saporina destruye aquellas células a las que están unidas esas proteínas.

Repárese en que cuando se producen lesiones subcorticales mediante corriente de RF a través de un electrodo o por infusión de una sustancia química a través de una cánula, siempre se causan daños adicionales en el encéfalo. Cuando se introduce un electrodo o una cánula en el encéfalo para alcanzar el objetivo que se pretende, inevitablemente se produce un cierto grado de lesión incluso antes de activar el dispositivo de lesión o de iniciar la infusión. Por lo tanto, no podemos limitarnos a comparar la conducta de los animales lesionados con la de animales de referencia, o controles, intactos. Puede que, en realidad, la causa de alguna de las alteraciones comportamentales que se observan sea el daño fortuito de las regiones cerebrales situadas por encima de la lesión. Lo que se hace, entonces, es intervenir quirúrgicamente a un grupo de animales y producirles una **lesión falsa.** Para ello, se anestesia a cada animal, se le coloca en el aparato estereotáxico (que se describe más adelante), se le hace una incisión en el cuero cabelludo, se le trepana el cráneo y se inserta el electrodo o la cánula, haciendo que penetren hasta la profundidad adecuada. En otras palabras, se hace lo mismo que se haría para producir la lesión, excepto activar el dispositivo de lesión o iniciar la infusión. Este grupo de animales sirve de grupo de referencia: si la conducta de los animales con una lesión cerebral es diferente de la de los animales de referencia con una lesión falsa, se puede concluir que las lesiones son la causa de las alteraciones comportamentales. (Como se puede advertir, una lesión falsa tiene la misma finalidad que un tratamiento placebo en los estudios farmacológicos.)

La mayoría de las veces los investigadores producen lesiones cerebrales permanentes, pero en algunas ocasiones resulta provechoso impedir temporalmente la actividad de una determinada región del encéfalo. La forma más sencilla de hacerlo es inyectar un anestésico local o un fármaco llamado *muscimol* en el lugar adecuado del encéfalo. El anestésico bloquea los potenciales de acción en los axones que entran o salen de esa región y es eficaz para producir una lesión temporal (llamada habitualmente lesión cerebral *reversible*). El muscimol, un fármaco que estimula los receptores GABA, inactiva una región del encéfalo al inhibir a las neuronas allí localizadas. (Se recordará que el GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el encéfalo.)

Cirugía estereotáxica

¿Cómo se puede situar la punta de un electrodo o una cánula en un lugar preciso del interior del encéfalo de un animal? La respuesta es mediante **cirugía estereotáxica.** *Stereotaxis* significa literalmente «disposición sólida» y, en concreto, se refiere a la capacidad de localizar objetos en el espacio. Un *aparato estereotáxico* consta de un soporte que inmoviliza la cabeza del animal en una posición establecida y un brazo que desplaza el electrodo o la cánula en los tres ejes espaciales a lo largo de distancias cuantificables. No obstante, para realizar una intervención estereotáxica primero se ha de consultar un *atlas estereotáxico.*

EL ATLAS ESTEREOTÁXICO

No existen dos encéfalos de animales de una determinada especie que sean completamente idénticos, pero la semejanza entre los individuos es suficiente para predecir la localización de una estructura cerebral concreta respecto a las características externas de la cabeza. Por ejemplo, un núcleo subcortical de la rata puede estar a tantos milímetros en los planos ventral, anterior y lateral de un punto formado por la confluencia de varios huesos del cráneo. La Figura 5.3 muestra dos vistas del cráneo de una rata: un dibujo de la superficie dorsal y, debajo, una vista sagital medial (véase la ***Figura 5.3***). El

▷ **lesión falsa** Procedimiento placebo que reproduce todas las etapas para producir una lesión cerebral, excepto la que en realidad la provoca.

▷ **cirugía estereotáxica** Cirugía cerebral que utiliza instrumental estereotáxico para situar un electrodo o una cánula en una posición específica del encéfalo.

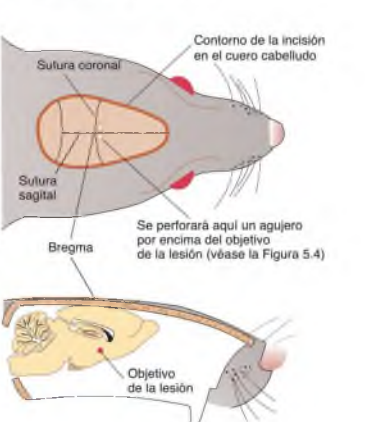


FIGURA 5.3 Encéfalo y cráneo de rata
Relación entre las suturas craneales y la localización del punto donde se colocará el electrodo en el encéfalo. *Arriba:* vista dorsal. *Abajo:* vista sagital medial.

booksmedicos.org

cráneo se compone de varios huesos que crecen juntos y forman *suturas* (puntos de unión). En la cabeza de los niños recién nacidos hay un punto blando en donde se unen las suturas sagital y coronal, llamado *fontanela*. Cuando esta abertura se cierra, la unión se denomina **bregma,** de la palabra griega que significa «parte anterior de la cabeza». También se observa bregma en el cráneo de una rata, y sirve como un útil punto de referencia. Si el cráneo del animal está orientado tal como se representa en la ilustración, una determinada región del encéfalo siempre se encuentra en una posición bastante constante en el espacio, tomando bregma como referencia.

Un **atlas estereotáxico** incluye fotografías o esquemas que corresponden a secciones frontales, tomadas a diferentes distancias rostrales y caudales a bregma. Por ejemplo, en la página representada en la Figura 5.4 hay un esquema de una sección del encéfalo en la que se halla una estructura cerebral (que se ve en rojo) que le interesa al investigador. Si este quisiera colocar la punta de un electrodo en dicha estructura (un haz de axones denominado el fórnix), tendría que perforar el cráneo justo por encima de ella (véase la ***Figura 5.4***). Cada página del atlas estereotáxico está identificada conforme a la distancia de la sección anterior o posterior respecto a bregma, y la cuadrícula de cada página indica las coordenadas de las estructuras cerebrales en el plano ventral a la parte superior del cráneo y lateral a la línea media. Para situar la punta de un electrodo en el fórnix habría que hacer un taladro por encima del objetivo y luego bajar el electrodo por el orificio hasta que su punta esté en la profundidad correcta, en relación a la altitud del cráneo en bregma (compárense las ***Figuras 5.3*** y ***5.4***). Así, localizando una estructura neural (que no se puede ver en el animal de experimentación) en una de las páginas de un atlas estereotáxico, se puede determinar su localización respecto a bregma (que sí se puede ver). Hay que tener en cuenta que, debido a variaciones en la cepa y edad de los animales, la localización que proporcionan los atlas es solo aproximada, por lo que siempre hay que probar con una nueva serie de coordenadas, seccionar y teñir el encéfalo del animal, comprobar la localización exacta de la lesión, corregir los valores y volver a intentarlo. (Los métodos de sección y tinción cerebral se describirán más adelante).

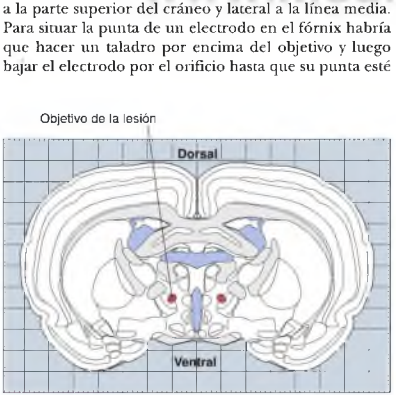


FIGURA 5.4 Atlas estereotáxico

Esta página de muestra de un atlas estereotáxico del encéfalo de rata muestra el objetivo (trígono) en color rojo. Para facilitar su comprensión, se han suprimido los rótulos de las estructuras.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* New York: Elsevier, 1992.)

EL INSTRUMENTO ESTEREOTÁXICO

Un **instrumento estereotáxico** funciona siguiendo principios sencillos. El dispositivo incluye un soporte para la cabeza, que mantiene el cráneo del animal en la ubicación adecuada, un soporte para el electrodo y un mecanismo de graduación por el que se mueve este último soporte en distancias ponderadas a lo largo de los tres ejes espaciales: anterior-posterior, dorsal-ventral y lateral-medial. En la Figura 5.5 se presenta un instrumento estereotáxico diseñado para animales pequeños. Se pueden utilizar varios tipos de soportes de cabeza con el fin de adaptar este instrumento a diferentes especies, como ratas, ratones, hámsteres, palomas y tortugas (véase la ***Figura 5.5***).

Una vez que se han obtenido las coordenadas estereotáxicas a partir de un atlas estereotáxico, se anestesia al animal, se le coloca en el instrumento estereotáxico y se le hace una incisión en el cuero cabelludo. Se localiza bregma, se marcan los números apropiados en el aparato de estereotaxia, se taladra el cráneo y se introduce el dispositivo en el encéfalo hasta las coordenadas correctas. Ahora la punta de la cánula o del electrodo está donde se quería que estuviese y se puede efectuar la lesión.

Evidentemente, la cirugía estereotáxica puede utilizarse para otros fines distintos que producir lesiones. Los electrodos situados en el encéfalo pueden emplearse tanto para estimular neuronas como para destruirlas, y se pueden inyectar fármacos que estimulen neuronas o bloqueen receptores específicos. También se pueden implantar cánulas o electrodos permanentes, siguiendo un procedimiento que se describirá luego en este capítulo. En cualquier caso, una vez finalizada la intervención

bregma Unión de las suturas sagital y coronal del cráneo. A menudo se utiliza como punto de referencia en la cirugía estereotáxica.

atlas estereotáxico Recopilación de esquemas de secciones del encéfalo de un determinado animal, con medidas que proporcionan coordenadas para la cirugía estereotáxica.

instrumento estereotáxico Dispositivo que permite a un cirujano situar un electrodo o una cánula en una parte concreta del encéfalo.

booksmedicos.org

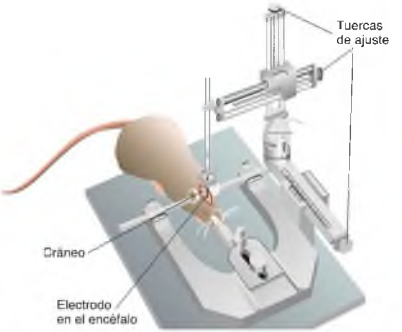


FIGURA 5.5 Instrumental estereotáxico
Este equipo se utiliza para realizar cirugía cerebral en ratas.

quirúrgica, se cose la herida, se retira al animal del instrumento estereotáxico y se deja que se recupere de la anestesia.

A propósito, también hay equipos estereotáxicos para seres humanos. En ocasiones, los neurocirujanos efectúan lesiones subcorticales —por ejemplo, para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson—. En estos casos, por lo general, se valen de múltiples puntos de referencia y verifican la localización del electrodo (o de otro dispositivo) insertado en el encéfalo tomando imágenes de RM o registrando las actividades de las neuronas en esta región antes de producir la lesión cerebral (véase la ***Figura 5.6***).

Métodos histológicos

Después de haber producido una lesión cerebral y observado sus efectos en la conducta del animal, hay que seccionar y teñir el tejido cerebral de modo que se pueda inspeccionar con el microscopio y localizar el lugar de la lesión. A menudo, las lesiones cerebrales yerran su objetivo, por lo que hay que verificar la localización exacta del daño cerebral después de examinar el comportamiento del animal. Para ello se necesita fijar, seccionar, teñir y examinar el encéfalo. Tomados en conjunto, estos procedimientos se denominan *métodos histológicos*. (El prefijo *histo-* hace alusión al tejido corporal.)

FIJACIÓN Y OBTENCIÓN DE CORTES HISTOLÓGICOS

Si se pretende estudiar el tejido tal como era en el momento de la muerte del organismo, se han de destruir las enzimas autolíticas (*autólisis* significa «autodisolución»), o de lo contrario estas convertirán al tejido en una masa deforme. También ha de mantenerse el tejido en buenas condiciones para evitar que se descomponga por la acción de bacterias o mohos. Con el fin de lograr estos dos objetivos, se sumerge el tejido neural en un **fijador.** El que más frecuentemente se utiliza es el **formol,** solución acuosa de formaldehído, un gas. El formol detiene la autólisis, endurece el tejido, que es extremadamente blando y frágil, y elimina cualquier microorganismo que pudiera destruirlo.

FIGURA 5.6 Cirugía estereotáxica en un paciente
(Fotografía por cortesía de John W. Snell, University of Virginia Health System.)

Antes de fijar el encéfalo (es decir, de ponerlo en una solución fijadora), por lo general se perfunde. La **perfusión** del tejido (literalmente, «fluir a través de») supone extraer la sangre y sustituirla con otro líquido. El encéfalo del animal se perfunde porque se obtienen mejores resultados histológicos cuando no hay sangre en el tejido. El animal cuyo encéfalo va a estudiarse se sacrifica humanitariamente mediante una sobredosis de un anestésico general. Se abren los vasos sanguíneos de forma que se puedan vaciar de sangre, reemplazándola por una solución salina diluida. Se extrae el encéfalo del cráneo y se coloca en un recipiente que contiene el fijador.

Una vez fijado el encéfalo, hay que seccionarlo en delgadas láminas y teñir diversas estructuras celulares con el fin de examinar pormenorizadamente su estructura. Las secciones se efectúan con un **micrótomo** (literalmente, «aquello que corta en finas láminas»). Las secciones que

fijador Producto químico como la formalina, que se utiliza para preparar y conservar los tejidos del cuerpo.
formol Solución acuosa del gas formaldehído, el fijador más habitual para tejidos corporales.
perfusión Proceso mediante el cual se reemplaza la sangre de un animal por un líquido, tal como una solución salina o un fijador, al preparar el encéfalo para un examen histológico.
micrótomo Instrumento que produce láminas muy finas de tejidos corporales.

booksmedicos.org

se preparan para examinarlas al microscopio óptico suelen tener un espesor de 10 a 80 μm, y las que se preparan para el microscopio electrónico, por lo general menos de 1 μm. (Por alguna razón, los cortes de tejido cerebral suelen denominarse *secciones*.)

Un micrótomo consta de tres partes: una cuchilla, una plataforma donde se coloca el tejido y un mecanismo que hace avanzar la cuchilla (o la plataforma) lo justo después de cada corte, de modo que pueda cortarse otra sección. En la mayoría de los casos, la plataforma incluye un accesorio que congela el encéfalo, endureciéndolo lo suficiente para poder cortarlo en finas secciones. En la Figura 5.7 se muestra un micrótomo. El soporte de la cuchilla se desliza hacia delante sobre un riel engrasado y así se obtiene una sección de la parte superior del tejido fijado a la plataforma. Esta sube automáticamente a una altura predeterminada cuando la cuchilla y el soporte son empujados de nuevo hacia atrás, de manera que el siguiente movimiento hacia delante de la cuchilla corta otra sección (véase la ***Figura 5.7***).

Tras haber cortado el tejido, las secciones se montan sobre portaobjetos de vidrio y pueden entonces teñirse sumergiendo el portaobjetos en diversas soluciones químicas. Por último, las secciones teñidas se cubren con una pequeña cantidad de líquido transparente, conocido como *medio de montaje*, y se coloca una lámina de cristal muy fina (cubreobjetos) sobre ellas. El medio de preparación mantiene fijo el cubreobjetos. **Represente Métodos histológicos** en **MyPsychLab** para ver vídeos de estos métodos.

TINCIÓN

Si se observa al microscopio una sección de tejido cerebral sin teñir, se podrán ver los contornos de algunas masas celulares grandes y los fascículos de fibras más destacados, pero no se dejarán ver los detalles más finos. Por esta razón, el estudio de la neuroanatomía microscópica requiere tinciones histológicas específicas. Los investigadores han creado muchas tinciones diferentes para identificar sustancias específicas en el interior o el exterior de las células. Para verificar la localización de una lesión cerebral se utilizará una de las más simples: la tinción de los somas celulares.

A finales del siglo pasado, Franz Nissl, un neurólogo alemán, descubrió que un tinte, llamado azul de metileno, podía teñir los somas celulares del tejido cerebral. El material que capta el tinte, conocido como *sustancia de Nissl*, está formado por ARN, ADN y proteínas asociadas localizadas en el núcleo y dispersas, en forma de gránulos, por el citoplasma. Además del azul de metileno se pueden utilizar muchos tintes para teñir los somas celulares, pero el que más se emplea es el violeta de cresilo. Por cierto, los tintes no se desarrollaron expresamente con fines histológicos sino que, en un principio, se fabricaron para teñir telas.

El descubrimiento de las tinciones de somas celulares hizo posible identificar masas nucleares en el encéfalo. En la Figura 5.8 se representa una sección frontal de un encéfalo de gato teñida con violeta de cresilo. Repárese en que se pueden distinguir los fascículos de fibras porque tienen un aspecto más claro: no absorben el tinte (véase la ***Figura 5.8***). La tinción no tiñe selectivamente los somas celulares *neuronales*: todas las células, ya sean neuronas o neuroglia, quedan teñidas por igual. Le corresponde al investigador determinar cuál es cuál, en función de su tamaño, forma y localización.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

El microscopio óptico tiene una escasa capacidad de resolución espacial para apreciar pequeños detalles, ya que, debido a la propia naturaleza de la luz, una magnificación

FIGURA 5.7 Micrótomo

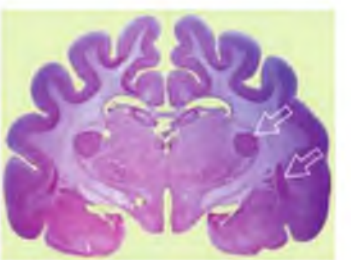


FIGURA 5.8 Sección frontal del encéfalo de un gato
La sección se ha teñido con violeta de cresilo, una tinción del soma celular. Las puntas de flecha señalan los núcleos o grupos de somas celulares.
(Material histológico por cortesía de Mary Carlson.)

booksmedicos.org

o aumento mayor de aproximadamente 1.500 no añade ningún detalle. Para poder ver estructuras anatómicas tan pequeñas como las vesículas sinápticas y detalles de los orgánulos celulares, los investigadores han de utilizar **un microscopio electrónico de transmisión.** Se pasa un haz de electrones de un lado a otro de una fina lámina del tejido a examinar y el haz de electrones proyecta una imagen del tejido en una pantalla fluorescente, que puede fotografiarse o escanearse mediante un ordenador. Las microfotografías electrónicas así producidas pueden aportar información sobre detalles estructurales del orden de unas pocas decenas de nanómetros (véase la ***Figura 5.9***).

Un **microscopio electrónico de barrido** proporciona menos amplificación que un microscopio electrónico de transmisión estándar, el cual transmite el haz de electrones a través del tejido. En cambio, muestra los objetos en tres dimensiones. Para ello, el microscopio explora el tejido mediante un haz de electrones que se desplaza, un detector recibe la información de la reflexión del haz y un ordenador produce una imagen tridimensional muy detallada (véase la ***Figura 5.10***).

MICROSCOPIO CONFOCAL CON LÁSER

La microscopia convencional o electrónica de transmisión requiere que el tejido se corte en finas secciones, pero la invención del **microscopio confocal con láser** permitió ver detalles en el interior de secciones gruesas de tejido o incluso en bloques de tejido en cultivo o en las capas superiores de tejido de un cerebro vivo. El microscopio confocal requiere que se tiñan con un tinte fluorescente aquellas células o partes de la célula que nos interesan. (Este procedimiento, denominado *inmunocitoquímica*, se describe en el próximo apartado de este capítulo). Por ejemplo, se pueden marcar con un tinte fluorescente las neuronas que producen un tipo específico de péptido. Un láser produce un rayo de luz de una determinada longitud de onda que se refleja en un espejo *dicroico* —un tipo especial de espejo que transmite la luz de ciertas longitudes de onda y refleja las de otras—. Las lentes del microscopio enfocan la luz láser en una determinada profundidad en el tejido. Esta luz desencadena la fluorescencia en el tejido, que atraviesa las lentes y se transmite a través del espejo dicroico a una abertura (*pinhole*). Esta abertura bloquea la luz extraña causada por la dispersión dentro del tejido, y la luz que atraviesa la abertura se mide mediante un detector. Dos espejos móviles hacen que la luz láser explore el tejido, lo que

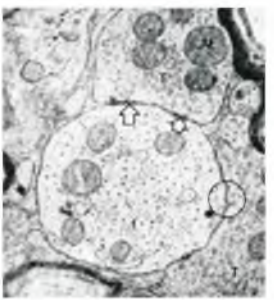


FIGURA 5.9 Microfotografía electrónica

Microfotografía electrónica que muestra un corte de una sinapsis axodendrítica. Se señalan con flechas dos regiones sinápticas y se destaca con un círculo una región de pinocitosis en un botón terminal adyacente, que posiblemente constituye el reciclado de la membrana de la vesícula. f = microfilamentos; M = mitocondrias; T = botón terminal.

(Tomado de Rockel, A. J., and Jones, E. G. *Journal of Comparative Neurology*, 1973, 147, 61-92. Reproducido con autorización.)

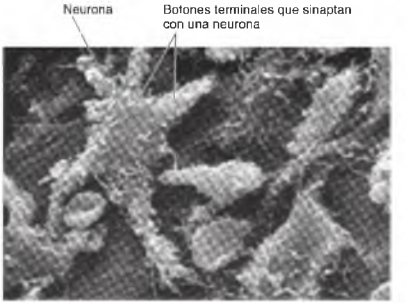


FIGURA 5.10 Neuronas y neuroglia

Microfotografía electrónica de barrido que muestra neuronas y neuroglia.

(Tomado de *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, by Richard G. Kessel and Randy H. Kardon. Copyright © 1979 by W. H. Freeman and Co. Reproducido con autorización de Barbara Kessel and Randy Kardon.)

microscopio electrónico de transmisión Microscopio que hace pasar un haz de electrones enfocado a través de finas secciones de tejido para poner de manifiesto detalles extremadamente pequeños.

microscopio electrónico de barrido Microscopio que proporciona información tridimensional sobre la forma de la superficie de un pequeño objeto, explorando el objeto con un fino haz de electrones.

microscopio confocal con láser Microscopio que aporta imágenes de alta resolución de diversas profundidades de una sección gruesa de tejido que contiene moléculas fluorescentes, mediante la exploración del tejido con la luz de un rayo láser.

booksmedicos.org

proporciona a un ordenador la información precisa para formar una imagen de una sección de tejido localizada a una profundidad determinada dentro de la muestra. Si se realizan múltiples exploraciones mientras se mueve la localización de la abertura, se puede obtener un cúmulo de imágenes de secciones a través del tejido —recuérdese que puede ser tejido vivo— (véase la ***Figura 5.11***).

En la Figura 5.12 se ilustra el uso del microscopio confocal en el hipocampo de un ratón vivo anestesiado (Mizrahi y cols., 2004). Se abrió el cráneo y se seccionó la corteza cerebral de modo que pudieran obtenerse imágenes del interior del hipocampo. Se aplicaron métodos genéticos moleculares para insertar en el ADN del animal un gen que produce una proteína fluorescente en ciertas neuronas del hipocampo. Mizrahi y sus colaboradores tomaron imágenes de cada dendrita de esas neuronas antes y después de inducir convulsiones en los animales administrándoles drogas excitadoras. Las imágenes obtenidas antes de las convulsiones están en verde y las realizadas entre cuatro y cinco horas después, en rojo. Como se puede ver, en los animales en los que se provocaron convulsiones hubo pérdida de espinas dendríticas (flechas), pero no así en los animales de referencia (véase la ***Figura 5.12***).

Marcado de conexiones neurales

Supongamos que nos interesa averiguar cuáles son los mecanismos neurales que controlan la conducta reproductora, y para empezar, quisiéramos estudiar la fisiología de la conducta sexual de ratas hembra. Pues bien, a partir de algunas pistas obtenidas leyendo artículos de experimentos realizados por otros investigadores y publicados en revistas científicas, se les practica la cirugía estereotáxica a dos grupos de ratas hembra. A las ratas del grupo experimental se les hace una lesión en el núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM), y a las ratas del grupo de referencia una lesión falsa. Después de unos cuantos días de recuperación, se acomoda (individualmente, por supuesto) a los animales con ratas macho. Las hembras del grupo de referencia respondieron positivamente a la atención de los machos:

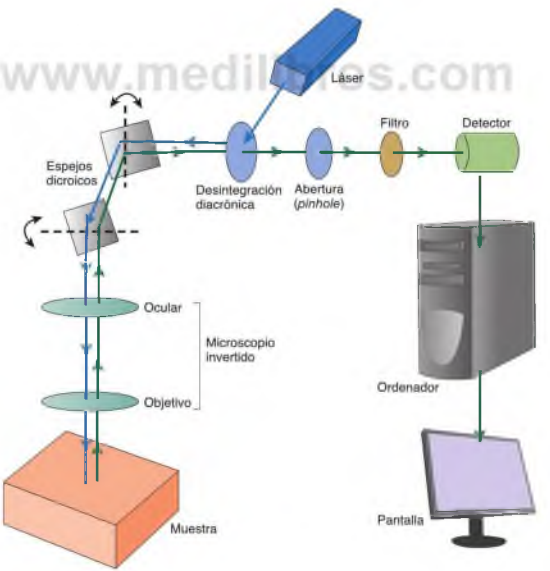


Figura 5.11 Microscopio confocal
Este gráfico simplificado y esquemático muestra el microscopio confocal con láser.

booksmedicos.org

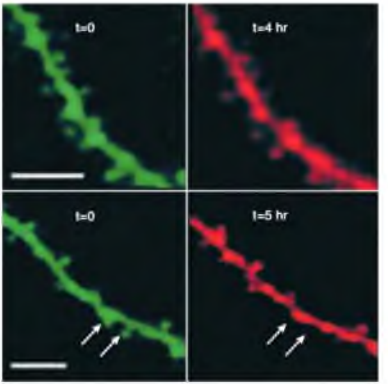


FIGURA 5.12 Ramificaciones de las dendritas

Estas fotografías de ramificaciones de las dendritas de neuronas hipocámpicas de un ratón vivo se obtuvieron mediante un microscopio confocal con láser. Las imágenes demuestran que las crisis causadas por la inyección de drogas provocaron la pérdida de algunas espinas dendríticas.

(Tomado de Mizrahi, A., Crowley, J. C., Shtoyerman, E., and Katz, L. C. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 3147-3151. Copyright © 2004 by the Society for Neuroscience. Reproducido con autorización de la Society for Neuroscience.)

aceptaron la conducta de cortejo, a lo que siguió la copulación. Por el contrario, las hembras con lesiones en el HVM la rechazaron y rehuyeron la copulación. Mediante técnicas histológicas, se confirmó que, en efecto, el HVM del encéfalo de los animales de experimentación estaba destruido. (Un animal del grupo experimental copuló, pero más tarde se vio que en él la lesión no había afectado al HVM, de modo que se descartaron los datos de dicho animal.)

Los resultados de este experimento indican que las neuronas del HVM parecen intervenir en las funciones requeridas para la conducta de cópula de las hembras. (Dicho sea de paso, resulta que estas lesiones no afectan a la conducta de apareamiento de los machos.) Así que ¿adónde nos lleva esto? ¿Cuál es el siguiente paso? De hecho, se pueden seguir explorando muchos aspectos del tema. Uno de ellos concierne al sistema de estructuras cerebrales que participan en la conducta de apareamiento de las hembras. Evidentemente, el HVM no opera solo, recibe aferencias de ciertas estructuras y envía eferencias a otras. La cópula requiere integrar percepciones visuales, táctiles y olfativas y organizar los movimientos en respuesta a los de la pareja. Además, se necesita que todo el sistema sea activado por las hormonas sexuales adecuadas. Entonces, ¿cuál es la función exacta del HVM en este complejo sistema?

Antes de pretender contestar a esta pregunta hay que saber más acerca de las conexiones del HVM con el resto del encéfalo. ¿Qué estructuras envían sus axones al HVM y a qué estructuras los envía este a su vez? Una vez sabido cuáles son las conexiones, se podrá investigar la función de estas estructuras y el carácter de sus interacciones (véase la ***Figura 5.13***).

¿Cómo se pueden investigar las conexiones del HVM? Esta cuestión no se puede resolver mediante procedimientos histológicos que tiñen todas las neuronas, como hace la tinción de los somas celulares, pues, si se observa detenidamente un encéfalo que ha sido preparado con tales métodos, únicamente se verá una masa enmarañada de neuronas. Pero en los últimos años los investigadores han desarrollado métodos de gran precisión que hacen resaltar a neuronas específicas de entre todas las demás.

MARCADO DE AXONES EFERENTES

En última instancia, el HVM tiene que afectar a la conducta. Es decir, las neuronas de este núcleo tienen que enviar axones a zonas del encéfalo en las que haya neuronas que medien los movimientos musculares. Probablemente la vía no sea directa: lo más probable es que las neuronas del HVM afecten a neuronas localizadas en otras estructuras, las cuales a su vez influyan en las de otras estructuras, hasta que, finalmente, las neuronas motoras apropiadas sean estimuladas. Por tanto, para poner de manifiesto este sistema se han de identificar las rutas que siguen los axones que salen del HVM. En otras palabras, se pretende ahora marcar los *axones eferentes* de dicha estructura.

Para marcar dichos axones se utilizará un **método de marcado anterógrado**. (*Anterógrado* significa «que se

método de marcado anterógrado Método histológico que marca los axones y botones terminales de neuronas cuyos somas celulares se encuentran en una región determinada.

FIGURA 5.13 Marcado de circuitos neurales

Una vez que se sabe que una determinada región del encéfalo interviene en el control de una determinada función, cabe preguntarse cuáles son las estructuras que le aportan información y cuáles la reciben de ella.

booksmedicos.org

mueve hacia delante».) Estos métodos emplean sustancias que son captadas por las dendritas o los somas celulares y las transportan a lo largo del axón hasta los botones terminales.

A lo largo de los años, los neurocientíficos han desarrollado diferentes métodos para marcar las vías que siguen los axones eferentes. Por ejemplo, para descubrir el destino de axones eferentes localizados dentro del HVM podemos inyectar una minúscula cantidad de **PHA-L** (una proteína que se encuentra en las judías) dentro del núcleo. (Por supuesto, utilizaremos un instrumento estereotáxico para hacerlo). Las dendritas absorben las moléculas de PHA-L y las transportan atravesando el soma hasta el axón, por donde viajan mediante transporte axoplásmico rápido hasta los botones terminales. En pocos días las células están repletas de moléculas de PHA-L en su totalidad: las dendritas, el soma, el axón y todas sus ramificaciones y los botones terminales. Entonces, se sacrifica al animal, se secciona el encéfalo y se acoplan las secciones sobre portaobjetos. Para poder ver las moléculas de PHA-L se aplica un método *inmunocitoquímico* especial y las preparaciones se examinan al microscopio (véase la ***Figura 5.14***).

Los **métodos inmunocitoquímicos** sacan provecho de las reacciones inmunitarias. El sistema inmunitario del organismo tiene la capacidad de producir anticuerpos en respuesta a los antígenos. Los *antígenos* son proteínas (o péptidos), como las que se encuentran en la superficie de las bacterias o los virus. Los *anticuerpos*, que también son proteínas, son producidos por los leucocitos de la sangre para destruir a los microrganismos invasores. Los anticuerpos o bien son segregados por los leucocitos o bien se sitúan sobre su superficie y, al igual que los receptores de los neurotransmisores, se localizan sobre la membrana de las neuronas. Cuando los antígenos presentes en la superficie del microrganismo invasor entran en contacto con los anticuerpos que los reconocen, estos desencadenan el ataque de los leucocitos sobre el invasor.

Los biólogos moleculares han puesto a punto métodos de producción de anticuerpos para cualquier péptido o proteína. Las moléculas de los anticuerpos están unidas a distintos tipos de moléculas de colorantes, algunos de los cuales reaccionan con otras sustancias y tiñen el tejido de color marrón, mientras que otros son fluorescentes: brillan cuando son expuestos a una luz de una determinada longitud de onda. Entonces, para determinar en qué parte del encéfalo se localiza el péptido o la proteína (el antígeno), los investigadores sumergen secciones frescas de tejido cerebral en una solución que contiene las moléculas de anticuerpo/colorante, y los anticuerpos se unen a su antígeno. Cuando el investigador examina las secciones con un microscopio (bajo una luz de una determinada longitud de onda, en el caso de tintes fluorescentes) puede ver cuáles son las partes del encéfalo —incluso qué neuronas individuales— contienen el antígeno.

La Figura 5.15 muestra cómo se puede utilizar la PHA-L para identificar las eferencias de una región determinada del encéfalo. En un experimento se inyectaron moléculas de esta sustancia en el HVM y, dos días después, cuando las neuronas de esa región habían absorbido y transportado a los extremos de sus axones la PHA-L, se sacrificó al animal. En la Figura 5.15 se presenta una microfotografía de la sustancia gris periacueductal (SGPA). Esta región contiene algunos axones y botones terminales marcados (en dorado), lo cual demuestra que algunos axones eferentes del HVM terminan en la SGPA (véase la ***Figura 5.15***).

▷ **PHA-L Phaseolus vulgaris leukoagglutinin** Proteína que se encuentra en las judías y se utiliza como marcador anterógrado. La absorben las dendritas y el soma de la célula y la transportan hasta el extremo del axón.

▷ **método inmunocitoquímico** Método histológico que utiliza anticuerpos radioactivos o anticuerpos ligados a una molécula teñida para indicar la existencia de determinadas proteínas de péptidos.

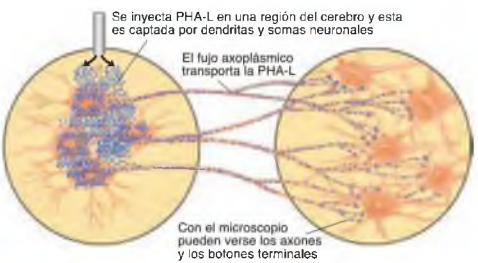


Figura 5.14 Utilización de PHA-L para marcar los axones eferentes

booksmedicos.org

FIGURA 5.15 Método de marcado anterógrado
Se inyectó PHA-L en el núcleo ventromedial del hipotálamo, donde fue captado por las dendritas y transportado a través de los axones de las células hasta sus botones terminales. La sección muestra axones y botones terminales de la sustancia gris periacueductal marcados.
(Por cortesía de Kirsten Nielsen Ricciardi and Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts.)

Para seguir con el estudio de la función del HVM en la conducta sexual de las hembras, habría que averiguar cuáles son las estructuras que reciben información de las neuronas del HVM (entre ellas, la SGPA) y ver qué sucede cuando se lesiona cada una de ellas. Supongamos que el daño de algunas de estas estructuras altera también la conducta sexual femenina. Se inyectará PHA-L en dichas estructuras y se observará hacia dónde se dirigen *sus* axones. Finalmente, se descubrirá la vía principal que va desde el HVM hasta las neuronas motoras cuya actividad es necesaria para copular. (De hecho, los investigadores ya lo han realizado y algunos de los resultados obtenidos se expondrán en el Capítulo 10.)

MARCADO DE AXONES AFERENTES

Trazar los axones eferentes del HVM solo explicará parte de la historia sobre los circuitos neurales implicados en la conducta sexual femenina: la parte que ocurre entre el HVM y las neuronas motoras. ¿Qué sucede con los circuitos que se encuentran *antes* del HVM?, ¿interviene de algún modo el HVM en el análisis de la información sensorial (como la visión, el olor o el contacto del macho)? O tal vez los efectos activadores de las hormonas sexuales de la hembra sobre su conducta actúan a través del HVM, o de neuronas cuyos axones establecen sinapsis allí. Para averiguar cuáles son las regiones del encéfalo que forman parte de los componentes de la «corriente superior» de los circuitos neurales, se ha de determinar cuáles son las aferencias que recibe el HVM —sus conexiones aferentes—. Para hacerlo, se empleará un **método de marcado retrógrado.**

El término *retrógrado* significa «que se mueve hacia atrás». Los métodos de marcado retrógrado emplean sustancias que son captadas por los botones terminales y transportadas de vuelta a lo largo de los axones hacia los somas celulares. El método para identificar las aferencias que recibe una determinada región del encéfalo es similar al utilizado para identificar sus eferencias. En primer lugar, se inyecta en el HVM una pequeña cantidad de una sustancia denominada **oro fluorado,** que es absorbida por los botones terminales y transportada de vuelta a los somas celulares mediante transporte axoplásmico retrógrado. Pocos días después se sacrifica al animal, se secciona su encéfalo y se examina el tejido bajo una luz de la longitud de onda adecuada, bajo la cual las moléculas de oro fluorado emiten fluorescencia. Así, se encontrará que la amígdala medial es una de las regiones que aportan aferencias al HVM (véase la ***Figura 5.16***).

Los métodos de marcado anterógrado y retrógrado que se han descrito hasta aquí identifican un solo eslabón de una cadena de neuronas —neuronas cuyos axones entran o salen de una región cerebral determinada—, mientras que los métodos de marcado *transneuronal* identifican una serie de dos, tres o más neuronas que forman conexiones sinápticas en serie una con otra. El

método de marcado retrógrado Método histológico que marca los somas celulares a los que pertenecen los botones terminales de los axones que establecen sinapsis con las células de una región concreta.
▷ **oro fluorado** Tinción que sirve como marcador retrógrado. Lo absorben los botones terminales y lo transportan de vuelta al soma celular.

FIGURA 5.16 Método de marcado retrógrado
Se inyectó oro fluorado en el HVM, donde fue captado por los botones terminales y transportado de vuelta a través de los axones hasta sus somas celulares. La fotografía muestra estos somas celulares, localizados en la amígdala medial.
(Por cortesía de Yvon Delville, University of Massachusetts Medical School.)

booksmedicos.org

método de marcado transneuronal retrógrado más eficaz emplea un **virus de la seudorrabia**: una forma debilitada del virus herpes del cerdo que originalmente se concibió como vacuna. Para el marcado trasneuronal anterógrado se utiliza una variedad del **virus del herpes simple** que se inyecta directamente en una región cerebral, es captado por las neuronas del lugar y las infecta. Luego se extiende a través de las neuronas infectadas y finalmente es liberado por los botones terminales, contagiando la infección a las neuronas con las que establece conexiones sinápticas.

Después de que se haya sacrificado el animal y se haya seccionado su encéfalo, se aplican métodos inmunocitoquímicos para localizar una proteína producida por el virus. Por ejemplo, Daniels, Miselis y Flanagan-Cato (1999) inyectaron el virus de la seudorrabia en los músculos que controlan la postura de apareamiento de las ratas hembra. Tras unos cuantos días, se sacrificó a las ratas y se buscaron en su encéfalo signos de infección vírica. El estudio indicó que el virus encontró su trayectoria a lo largo de los nervios motores hasta las neuronas motoras de la médula espinal, de ahí a la formación reticular del bulbo, luego a la sustancia gris periacueductal y por último al HVM. Estos resultados confirman los de los métodos de marcado anterógrado y retrógrado que se acaban de describir. (También se encontraron neuronas infectadas en otras estructuras, pero que no son relevantes en esta exposición.)

Combinándolos, los métodos de marcado anterógrado y retrógrado —incluyendo los métodos transneuronales— permiten descubrir circuitos de neuronas interrelacionadas. Así, estos métodos contribuyen a obtener un «diagrama del cableado neural» del encéfalo (véase la ***Figura 5.17***). Provistos de otros métodos de investigación (incluidos algunos de los que se describirán más adelante en este capítulo), se puede tratar de descubrir las funciones de cada uno de los componentes de dicho circuito.

Estudio de la estructura del cerebro humano *in vivo*

Hay muy buenas razones para investigar las funciones del encéfalo de otros animales aparte de los seres humanos, y una de ellas es que se pueden comparar los resultados de estudios realizados con diferentes especies para sacar algunas conclusiones sobre la evolución de varios sistemas neurales. Aunque nuestro principal foco de interés sean las funciones del encéfalo humano, obviamente no se puede pedir a las personas que se sometan a cirugía cerebral con el fin de investigarlo. Pero, a veces, las enfermedades y los accidentes dañan el encéfalo humano y, si se sabe dónde se ha producido la lesión,

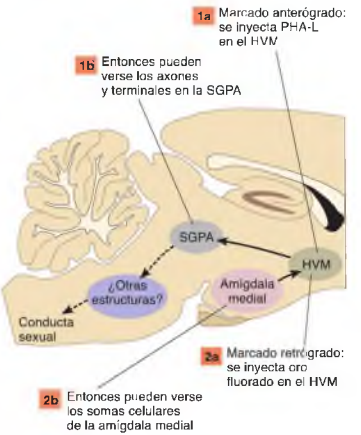


FIGURA 5.17 Resultado de los métodos de marcado
En la figura se representan una de las aferencias al HVM y una de sus eferencias, puestas de manifiesto por los métodos de marcado anterógrado y retrógrado.

se puede estudiar la conducta de esas personas e intentar hacer el mismo tipo de inferencias que se hicieron respecto a las lesiones cerebrales producidas intencionadamente en los animales de laboratorio. El problema es: ¿dónde se localiza la lesión?

En el pasado, un investigador podía estudiar la conducta de una persona con daño cerebral y no saber con exactitud su localización: la única manera de asegurarse era conseguir el cerebro del paciente cuando moría y examinarlo al microscopio. Pero solía ser imposible. En ocasiones, el paciente sobrevivía al investigador. Había casos en que el paciente cambiaba de ciudad de residencia. Algunas veces (quizá demasiadas), la familia no concedía la autorización para la autopsia. Debido a estos problemas prácticos, el estudio de los efectos comportamentales del daño en regiones específicas del encéfalo humano progresó más bien lentamente.

Los recientes avances en las técnicas de rayos X y en la tecnología de los ordenadores han llevado a concebir

▷ **virus de la seudorrabia** Forma debilitada del virus del herpes del cerdo utilizado para el marcado trasneuronal retrógrado. Marca una serie de neuronas que están interconectadas mediante sinapsis.
▷ **virus del herpes simple** Forma del virus del herpes que se utiliza para el marcado trasneuronal anterógrado. Marca una serie de neuronas que están interconectadas mediante sinapsis.

booksmedicos.org

varios métodos para estudiar la anatomía del cerebro *in vivo*. Dichos avances permiten a los investigadores examinar la localización y extensión de la lesión cerebral mientras el paciente está aún vivo. El primer método que se ideó recibió el nombre de **tomografía axial computarizada (TAC)** (de los términos griegos *tomos*, «corte» y *graphein*, «escribir»). Este procedimiento, que habitualmente se denomina *exploración TAC*, funciona como sigue: se coloca la cabeza del paciente en un amplio cilindro de forma ovalada, que contiene un aparato de rayos X y, justo enfrente de él (al otro lado de la cabeza del paciente), hay un detector de rayos X. El haz de rayos X pasa a través de la cabeza del paciente y el detector mide la cantidad de radioactividad que se transmite. Este haz explora la cabeza desde todos los ángulos y un ordenador convierte los valores que recibe del detector en imágenes del cráneo y su contenido (véase la ***Figura 5.18***).

En la Figura 5.19 se presenta una serie de estas imágenes de TAC obtenidas de la cabeza de una paciente que había sufrido una apoplejía. Este accidente cerebrovascular dañó una parte del encéfalo implicada en la consciencia del propio cuerpo y en la percepción del espacio, y la paciente perdió la percepción consciente de la parte izquierda de su cuerpo y de los estímulos

FIGURA 5.18 Tomografía axial computarizada
(© Larry Mulvehill/Rainbow.)

localizados a su izquierda. Se puede ver el daño como una mancha blanca en el lado inferior izquierdo de la imagen 5 (véase la ***Figura 5.19***).

tomografía axial computarizada (TAC) Técnica que se sirve de un ordenador para analizar los datos obtenidos mediante una exploración por rayos X y proporciona una imagen bidimensional de una «sección» del cuerpo.

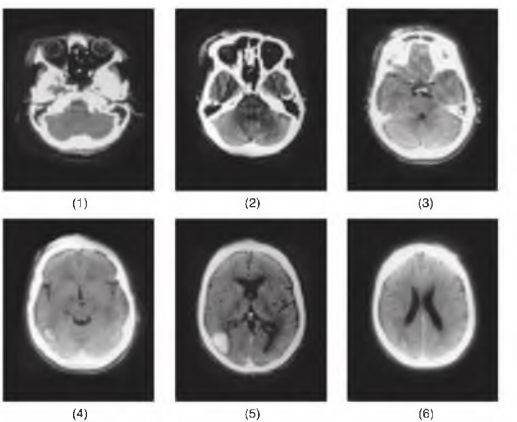


FIGURA 5.19 Tomografía axial computarizada del cerebro
El paciente tenía una lesión en el área parieto-occipital derecha (imagen 5). La lesión se ve en blanco debido a la hemorragia: la sangre absorbe más radiación que el tejido cerebral adyacente. La zona rostral se sitúa arriba, la caudal abajo; los lados izquierdo y derecho están invertidos. La imagen 1 muestra una sección a nivel de los ojos y la base del encéfalo
(Por cortesía de J. McA. Jones, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

booksmedicos.org

Una radiografía incluso más detallada de lo que hay en el interior de la cabeza de una persona la proporciona una técnica conocida como **resonancia magnética (RM)**. El equipo de RM se parece al del TAC, pero no utiliza rayos X. En lugar de ello, hace pasar un campo magnético extremadamente intenso a través de la cabeza del paciente. Cuando se coloca la cabeza de una persona en este potente campo magnético, los núcleos de átomos de hidrógeno que están girando se alinean con el campo magnético. A continuación, si se transmite un pulso de una onda de radiofrecuencia a través del encéfalo, esos núcleos giran en un ángulo determinado respecto al campo magnético, y después vuelven a su posición original cuando termina el pulso de radiofrecuencia. Al hacer esto, liberan la energía que absorbieron del pulso. La energía liberada es detectada por una bobina de metal que sirve de detector. Como los distintos tejidos contienen cantidades diferentes de agua (y por tanto, concentraciones variables de átomos de hidrógeno), emiten cantidades de energía distintas. El ordenador asociado a la RM analiza la señal y prepara las imágenes de cortes del encéfalo (véase la ***Figura 5.20***).

Como se aprecia en la Figura 5.20, en las imágenes de RM se puede distinguir entre las regiones de sustancia gris y las de sustancia blanca, de modo que pueden verse los principales fascículos de fibras (tales como el cuerpo calloso). Sin embargo, los fascículos de fibras más pequeños no pueden verse en estas exploraciones, salvo que se emplee una versión especial de la RM que permite ver, incluso, pequeños fascículos de fibras y marcar haces de fibras. Veamos cómo. Por encima del cero absoluto, todas las moléculas se mueven en direcciones aleatorias debido a la agitación térmica; por tanto, cuanto mayor es la temperatura, más rápido resulta el movimiento aleatorio. Las **imágenes tensoriales de difusión (ITD)** se benefician del hecho de que el movimiento de las moléculas de agua en los fascículos de sustancia blanca no es aleatorio sino que tiende a realizarse en una dirección paralela a la de los axones que constituyen dichos fascículos. La RM utiliza la información relativa al movimiento de las moléculas de agua para determinar la localización y orientación de los fascículos de axones de la sustancia blanca. En la Figura 5.21 se presenta una vista sagital de algunos de los axones que se proyectan desde el tálamo hasta la corteza cerebral del encéfalo humano según ponen de manifiesto las imágenes tensoriales de difusión. El ordenador añade colores para distinguir los diferentes fascículos de axones. (Véase la ***Figura 5.21.***)

resonancia magnética (RM) Técnica con la que se pueden obtener imágenes precisas del interior de cuerpo. Implica la interacción entre ondas de radio y un intenso campo magnético.

imágenes tensoriales de difusión (ITD) Método de neuroimagen que emplea una RM modificada para poner de manifiesto haces de axones mielínicos en el cerebro humano *in vivo*.

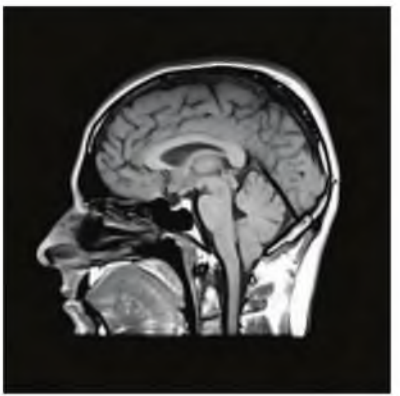


FIGURA 5.20 Resonancia magnética siguiendo un plano sagital medio de un encéfalo humano
(Living Art Enterprises/Photo Researchers, Inc.)

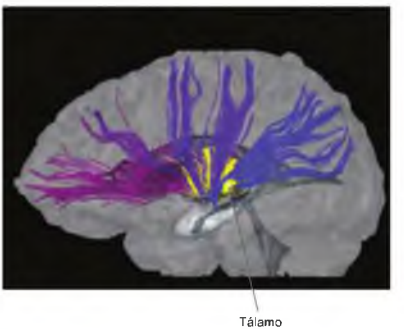


FIGURA 5.21 Imágenes tensoriales de difusión
En esta imagen tensorial de difusión, vista sagital, se observan algunos de los axones que se proyectan desde el tálamo hasta la corteza cerebral en el cerebro humano.
(Tomado de Wakana, S., Jian, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. M., and Mori, S. *Radiology*, 2004, 230, 77-87. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Ablación experimental

El objetivo de la investigación en Neurociencia comportamental es entender qué funciones cerebrales se requieren para llevar a cabo una conducta determinada y luego saber dónde se localizan los circuitos neurales que ejecutan esas funciones. El método de lesión es el más antiguo de los que se emplean en este tipo de investigación y sigue siendo uno de los más útiles. Para ello, se efectúa una lesión subcortical con la ayuda de un equipo estereotáxico, se obtienen las coordenadas en un atlas estereotáxico y luego se sitúa la punta del electrodo o de la cánula en el objetivo. Se realiza una lesión haciendo pasar corriente de RF a través del electrodo o infundiendo un aminoácido excitador a través de la cánula, produciendo así una lesión excitotóxica. La ventaja de estas lesiones es que solo destruyen los somas celulares de las neuronas, pero los axones que atraviesan la región no resultan dañados. La inyección de moléculas de saporina tóxica unica a un anticuerpo dirigido contra una proteína presente en determinadas neuronas encefálicas consigue lesiones aún más específicas.

Se ha de determinar la localización de la lesión tras haber observado la conducta del animal. El animal se sacrifica de forma humanitaria y se perfunde el encéfalo con una solución salina, se extrae y se conserva en un fijador como el formol. Se utiliza un micrótomo para seccionar el tejido, el cual generalmente se ha congelado con el fin de endurecerlo suficientemente para poder cortarlo en finas secciones. Estas se montan en portaobjetos, teñidas con un colorante de somas celulares, y se examinan al microscopio.

El microscopio óptico permite ver las células y sus orgánulos más grandes, pero para ver pequeños pormenores, tales como cada una de las mitocondrias o las vesículas sinápticas, se necesita un microscopio electrónico. El microscopio electrónico de barrido proporciona una vista tridimensional del tejido, pero con amplificación menor que el microscopio electrónico de transmisión convencional. Los microscopios confocales con láser proporcionan imágenes de «láminas» de tejido que pueden descubrir la presencia de determinadas moléculas, incluso en un tejido vivo.

El siguiente paso en un programa de investigación a menudo requiere que el investigador descubra las conexiones aferentes y eferentes de la región que se está estudiando con el resto del encéfalo. Las conexiones eferentes (las que transmiten información de dicha región a otras partes del encéfalo) se descubren con métodos de marcado anterógrado, como el que utiliza PHA L. Las conexiones aferentes (aquellas que llevan información a dicha región desde otras partes del encéfalo) se evidencian con métodos de marcado retrógrado, como el que usa oro fluorado. Las cadenas de neuronas que establecen conexiones sinápticas pueden verse con el método de marcado transneuronal. El virus de la seudorrabia puede utilizarse como marcador retrógrado y una variedad del virus del herpes simple, como marcador anterógrado.

Aunque no se realizan lesiones deliberadas en el encéfalo de los seres humanos con fines de investigación, las enfermedades y los accidentes pueden causar una lesión cerebral y, si se sabe dónde se localiza dicha lesión, se puede estudiar la conducta de los sujetos y sacar conclusiones acerca de la localización de los circuitos neurales que llevan a cabo funciones importantes. Si el paciente muere y puede disponerse de su encéfalo para examinarlo, se pueden aplicar los métodos histológicos habituales. En otro caso, se puede examinar el cerebro *in vivo* utilizando exploraciones con TAC o con RM. Las imágenes tensoriales de difusión utilizan una modificación de la RM para visibilizar fascículos de axones mielínicos en un cerebro humano *in vivo*.

En la ***Tabla 5.1*** se resumen los métodos de investigación descritos en este apartado.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. En el apartado «Marcado de axones aferentes» se puede leer: «Una rata del grupo experimental sí copuló, pero más tarde se observó que en ese animal la lesión no había afectado al HVM, de modo que se descartaron los datos de dicho sujeto». ¿Debería saber a qué animal pertenecen la persona encargada de observar esos cortes de encéfalo teñidos que albergan las lesiones y que decidirá si el objetivo ha sido destruido o está indemne? Explíquelo.
2. ¿Le gustaría ver una RM de su propio encéfalo? ¿Por qué sí o por qué no?

booksmedicos.org

TABLA 5.1 Métodos de investigación: parte I

Objetivo del método	Método	Observaciones
Destruir o inactivar regiones cerebrales específicas	Lesión por radiofrecuencia	Destruye todo el tejido cerebral próximo a la punta del electrodo
	Lesión excitotóxica; utiliza aminoácidos excitadores como el ácido caínico	Destruye solo los somas celulares próximos al extremo de la cánula; no afecta a los axones que atraviesan la región
	Lesión con 6-HD	Destruye las neuronas catecolaminérgicas próximas al extremo de la cánula
	Perfusión de un anestésico local o fármaco que produzca una inhibición neuronal focal	Inactiva temporalmente regiones cerebrales específicas; el animal puede servir como su propio control
	Perfusión de saporina conjugada con un anticuerpo	Destruye las neuronas que contienen el anticuerpo; produce lesiones encefálicas muy precisas
Situar electrodos o cánulas en una región específica dentro del cerebro	Cirugía estereotáxica	Consultar un atlas estereotáxico para determinar las coordenadas
Encontrar la sede de la lesión	Perfusión, fijación, sección del cerebro y tinción de las secciones	
Identificar los axones eferentes de una región determinada y los botones terminales de dichos axones	Método de marcado anterógrado, como el de PHA-L	
Identificar la localización de neuronas cuyos axones terminan en una región determinada	Método de marcado retrógrado, como el oro fluorado	
Identificar series de neuronas que están conectadas mediante sinapsis	Método de marcado transneuronal; utiliza el virus de la seudorrabia (para el marcado retrógrado) o el virus del herpes simple (para el marcado anterógrado)	
Identificar la localización de la lesión en el cerebro humano *in vivo*	Tomografía axial computarizada (TAC)	Muestra «láminas» del cerebro; utiliza rayos X
	Resonancia magnética	Muestra «láminas» del cerebro; imagen más detallada que la de TAC; utiliza un campo magnético y ondas de radio
Identificar la localización de haces de fibras en el cerebro humano *in vivo*	Imágenes tensoriales de difusión (ITD)	Muestra haces de axones mielínicos; se basa en la RM
Revelar detalles de las células en finas secciones de tejido	Microscopia confocal con láser	Puede utilizarse para ver «láminas» de tejido en el cerebro *in vivo*; requiere que existan moléculas fluorescentes en el tejido

Libros.com

Registro y estimulación de la actividad neural

La primera parte de este capítulo se ocupó de la anatomía del encéfalo y los efectos de las lesiones en determinadas regiones cerebrales. Esta sección aborda una aproximación diferente: el estudio del encéfalo mediante el registro o la estimulación de la actividad de regiones específicas. Las funciones cerebrales implican la actividad de circuitos neuronales, así pues, las diferentes percepciones y respuestas comportamentales implican diferentes pautas de actividad cerebral. Por ello, los investigadores han elaborado métodos para registrar estas pautas o para producirlas de forma artificial.

booksmedicos.org

Registro de la actividad neural

Los axones producen potenciales de acción y los botones terminales provocan potenciales postsinápticos en la membrana de las células con las que establecen sinapsis. Estos fenómenos eléctricos pueden registrarse (como se ha mostrado en el Capítulo 2) y los cambios en la actividad eléctrica de una región concreta se pueden utilizar para determinar si dicha región participa en el control de diversas conductas. Por ejemplo, pueden hacerse registros durante la presentación de un estímulo, el proceso de toma de decisiones o la ejecución de una actividad motora.

Los registros pueden realizarse *crónicamente*, durante un largo periodo de tiempo después de que el animal se haya recuperado de la intervención quirúrgica; o de forma *aguda*, durante un periodo de tiempo relativamente corto durante el cual el animal permanece anestesiado. Los registros agudos, efectuados bajo anestesia, por lo general se limitan al estudio de las vías sensoriales y rara vez se acompañan de observaciones comportamentales, ya que la capacidad comportamental de un animal anestesiado es, cuando menos, limitada.

REGISTRO CON MICROELECTRODOS

Los agentes químicos que afectan a las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas también afectan al sueño REM. Supongamos que, sabiendo esto, nos planteamos si la actividad de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas varía durante las diferentes fases del sueño. Para averiguarlo, se registraría con microelectrodos la actividad de dichas neuronas, ya que los **microelectrodos** tienen una punta muy fina, lo suficientemente pequeña para poder registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales. Por lo general esta técnica se denomina **registro de neuronas individuales** o de unidades (una unidad se refiere a una neurona individual).

Puesto que se quiere registrar la actividad de neuronas individuales durante un largo periodo de tiempo en animales no anestesiados, se elegirán electrodos que duren más. Para ello, se puede conseguir un juego de cables muy finos, unidos en un manojo, que están eléctricamente aislados, de modo que solo sus puntas queden sin recubrir.

Los electrodos se implantan en el encéfalo de los animales mediante cirugía estereotáxica. Luego se conectan a unos zócalos de conexión eléctrica en miniatura y estos se fijan al cráneo del animal con una pasta que en un principio se ideó para uso de los dentistas (cemento dental). Después, cuando el animal se ha recuperado de la cirugía, ya se le puede «conectar» al sistema de registro. Los animales de laboratorio no prestan atención a los zócalos de conexión eléctrica que tienen sobre la cabeza y se comportan con bastante normalidad (véase la ***Figura 5.22***).

En muchas ocasiones, los investigadores fijan dispositivos bastante complejos al cráneo del animal cuando

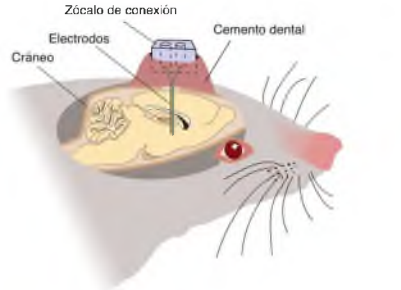


FIGURA 5.22 Implantación de electrodos
En este esquema se representa un grupo de electrodos unidos permanentemente al cráneo de una rata mediante una base de cemento.

implantan microelectrodos. Estos dispositivos incluyen mecanismos de tornillos que permiten al experimentador desplazar el electrodo —o el conjunto de electrodos— al interior del encéfalo, de forma que pueda registrar diferentes partes de este mientras realiza sus observaciones.

Las señales eléctricas que detectan los microelectrodos son bastante débiles y tienen que amplificarse. Los amplificadores utilizados con tal fin funcionan de la misma manera que los de un equipo estéreo, convirtiendo las débiles señales registradas en el encéfalo en otras más fuertes, que pueden verse en un osciloscopio y almacenarse en la memoria de un ordenador para analizarlas más tarde.

¿Cuáles son los resultados de este registro de neuronas serotoninérgicas y adrenérgicas? Como se estudiará en el Capítulo 9, si se registra la actividad de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas durante diferentes fases del sueño se encontrará que la frecuencia de descarga de estas neuronas decae casi hasta cero durante el sueño REM. Esta observación sugiere que tales neuronas tienen un efecto *inhibidor* sobre dicho tipo de sueño. Es decir, el sueño REM no puede ocurrir hasta que esas neuronas dejan de descargar.

REGISTRO CON MACROELECTRODOS

A veces se quiere registrar la actividad de una región global del encéfalo, no la actividad de las neuronas individuales que se localizan en ella. Para hacerlo se utilizan macroelectrodos. Los **macroelectrodos** no detectan la

microelectrodo Electrodo muy fino utilizado generalmente para registrar la actividad de neuronas individuales.
registro de unidades individuales Registro de la actividad eléctrica de una sola neurona.

booksmedicos.org

actividad de neuronas individuales, antes bien, los registros que se obtienen mediante tales dispositivos representan los potenciales postsinápticos de muchos miles —o millones— de células del área en que se sitúa el electrodo. Estos electrodos pueden consistir en alambres no afilados insertados en el encéfalo, tornillos fijados sobre el cráneo o incluso discos de metal pegados sobre el cuero cabelludo de sujetos humanos con una pasta especial que conduce la electricidad. Los registros, en particular los tomados del cuero cabelludo, representan la actividad de una gran cantidad de neuronas, cuyas señales eléctricas atraviesan las meninges, el cráneo y el cuero cabelludo antes de alcanzar los electrodos.

En algunas ocasiones, los neurocirujanos implantan macroelectrodos directamente en el interior del encéfalo humano para detectar el origen de una actividad eléctrica anómala que origina frecuentes convulsiones. Una vez detectada la fuente, el cirujano puede abrir el cráneo y extraer el foco de las convulsiones, que en la mayoría de las ocasiones es tejido cicatricial producido por un daño cerebral ocurrido años antes. Habitualmente, la actividad eléctrica del encéfalo humano se registra mediante electrodos pegados al cuero cabelludo y se muestra en un *polígrafo*.

Un polígrafo contiene un mecanismo que hace avanzar una larga tira de papel sobre la que escriben una serie de plumillas. Estas básicamente son manecillas de grandes voltímetros, que se mueven hacia arriba y abajo en respuesta a la señal eléctrica que les envían los amplificadores biológicos. (Por lo general, la información se almacena en un ordenador y se presenta en una pantalla en vez de imprimirse en papel). En la Figura 5.23 se representa un registro de la actividad eléctrica obtenido mediante macroelectrodos situados en varios lugares del cuero cabelludo de un sujeto (véase la ***Figura 5.23***). Dichos registros se llaman **electroencefalogramas (EEG)**, o «escritos de la electricidad de la cabeza». Pueden utilizarse para el diagnóstico de la epilepsia o para estudiar las fases de sueño y vigilia, las cuales se asocian con patrones de actividad eléctrica característicos.

Otra aplicación del EEG es supervisar el estado del encéfalo durante intervenciones que, en principio, pueden dañarlo. El autor presenció una de estas intervenciones hace varios años.

La Sra. F. sufrió un leve ataque cardíaco y las pruebas posteriores indicaron que padecía una considerable arteriosclerosis, generalmente denominada «endurecimiento de las arterias». Muchas de sus arterias se habían estrechado debido a placas arterioscleróticas ricas en colesterol. Un trombo, formado en una parte especialmente estrecha de una de sus arterias coronarias, fue lo que provocó el ataque.

Meses después de su ataque al corazón, la Sra. F. tuvo varios *ataques isquémicos transitorios*, breves episodios de síntomas neurológicos que al parecer se deben a trombos que se forman y luego se disuelven en los vasos sanguíneos cerebrales. En su caso, le provocaron entumecimiento en el brazo derecho y dificultades para hablar. Su médico la remitió a un neurólogo, quien le recomendó hacerse un angiograma. Este reveló que su arteria carótida izquierda estaba casi totalmente obstruida. El neurólogo aconsejó a la Sra. F. que consultara al neurocirujano, y este la urgió a someterse a una intervención quirúrgica en la que se extraería la placa que estaba obstruyendo parte de su arteria carótida izquierda, con lo que aumentaría el aporte sanguíneo al lado izquierdo del encéfalo.

El procedimiento se denomina *endoarteriectomía carótida*. Yo estaba conversando con el neurocirujano de la Sra. F. después de una conferencia y casualmente comentó que iba a realizar la operación más tarde esa mañana. Le pregunté si podía asistir y dio su consentimiento. Cuando entré en la sala de operaciones, con vestimentas esterilizadas, encontré a la Sra. F. ya anestesiada y la enfermera había preparado el lado izquierdo de su cuello para la incisión. Además, se le habían colocado varios electrodos de EEG en el cuero cabelludo y vi al Dr. L., un neurólogo especializado en Neurofisiología clínica, sentado ante su equipo de EEG.

El cirujano hizo una incisión en el cuello de la Sra. F. y cejó al descubierto su carótida interna en el punto donde la carótida común, que procede del corazón, se divide en la carótida interna y la externa. Colocó una cinta de plástico alrededor de la arteria carótida común, pinzándola y deteniendo el flujo de sangre. «¿Qué aspecto tiene, Ken?», le preguntó al Dr. L. «No muy bueno: veo cierta lentitud. Deberías hacer una derivación».

El cirujano quitó rápidamente la banda compresora y le pidió a la enfermera una sonda de derivación, un corto tubo de plástico un poco más fino que la arteria. Hizo dos pequeñas incisiones en la arteria bastante por encima y por debajo de la región en donde estaba la placa, e insertó la sonda. Ahora ya podía trabajar en la arteria sin detener el flujo de sangre al cerebro. Hizo un

macroelectrodo Electrodo utilizado para registrar la actividad eléctrica de una gran cantidad de neuronas en una región específica del encéfalo. Su tamaño es mucho mayor que el de un microelectrodo.

electroencefalograma (EEG) Registro del potencial eléctrico cerebral obtenido mediante electrodos situados sobre el cuero cabelludo.

booksmedicos.org

corte longitudinal en la arteria, que dejó ver una masa amarillenta que seccionó y extirpó. Cerró la incisión, extrajo la sonda y suturó los pequeños cortes que había hecho para colocarla. «¿Va todo bien?», preguntó al Dr. L. «Sí, su EEG está bien».

La mayoría de los neurocirujanos prefieren hacer una endoarteriectomía pinzando temporalmente la arteria carótida mientras trabajan en ella. El trabajo es más rápido y las complicaciones son menos probables. Dado que hay una conexión del aporte sanguíneo a cada uno de los hemisferios del encéfalo (mediante *arterias comunicantes* especiales), a menudo es posible sellar una de las arterias carótidas durante unos minutos sin provocar ningún daño. Sin embargo, a veces el flujo sanguíneo de un lado del encéfalo al otro no es suficiente para mantener uno de los lados abastecido de sangre y oxígeno. El único modo que tiene el cirujano de saberlo es poder disponer en cada momento del EEG del paciente. Si el cerebro no está recibiendo el aporte sanguíneo necesario, en el EEG se verán las características «ondas lentas». Esto es lo que sucedió al pinzar la arteria de la Sra. F. y es por lo que el cirujano tuvo que usar una sonda de derivación. Sin ello, la intervención podría haber causado una apoplejía en lugar de prevenirla.

Por cierto, la Sra. F. se recuperó bien de la intervención quirúrgica.

MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

Como sin duda el lector ya sabe, cuando una corriente eléctrica fluye a través de un conductor, induce un campo magnético. Esto significa que cuando los potenciales de acción se transmiten a lo largo de los axones o los potenciales postsinápticos se transmiten por las dendritas o se propagan de un lado a otro de la membrana somática de una neurona, también se producen campos magnéticos. Estos campos son sumamente pequeños, pero los ingenieros han elaborado detectores superconductores (llamados SQUID, o «dispositivos superconductores de interferencias cuánticas») capaces de detectar campos magnéticos que son de aproximadamente una milmillonésima parte del tamaño del campo magnético de la tierra.

La **magnetoencefalografía** se realiza mediante *neuromagnetómetros*, instrumentos que contienen varios SQUID dispuestos de manera que un ordenador pueda examinar su emisión y calcular el origen de señales determinadas en el encéfalo. El neuromagnetómetro que se muestra en la Figura 5.24 contiene 275 SQUID. Este equipo puede utilizarse en la práctica clínica, por ejemplo, para localizar el foco de crisis epilépticas y así poder extirparlas quirúrgicamente. También puede usarse en experimentos para cuantificar la actividad cerebral regional asociada a la percepción de diversos estímulos o a la ejecución de varias conductas o tareas cognitivas (véase la ***Figura 5.24***).

magnetoencefalografía Procedimiento que detecta grupos de neuronas activadas sincrónicamente gracias al campo magnético inducido por su actividad eléctrica. Utiliza un conjunto de elementos superconductores de interferencia cuántica o SQUID.

www.medilibros.com

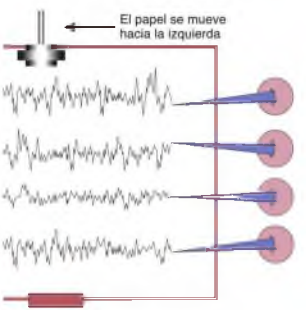


FIGURA 5.23 Registro poligráfico

FIGURA 5.24 Magnetoelectroencefalografía
Los SQUID de este neuromagnetómetro detectan variaciones regionales en los campos magnéticos producidos por la actividad eléctrica del encéfalo.

booksmedicos.org

Una ventaja notable de la magnetoencefalografía es su resolución temporal. La RM funcional consigue una resolución espacial excelente, pero su resolución temporal es relativamente mala. Es decir, la imagen es capaz de medir con precisión las diferencias en la actividad entre regiones muy próximas del encéfalo, pero la adquisición de las imágenes de RMf es relativamente lenta, comparado con el flujo rápido de información que tiene lugar en el encéfalo. La imagen obtenida mediante magnetoencefalografía es mucho menos refinada que la RMf, pero es posible obtenerla con una velocidad varias veces mayor y, en consecuencia, puede poner de manifiesto procesos muy veloces.

Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro

Las señales eléctricas no son los únicos signos de actividad neural. Si la actividad neural de una región concreta del encéfalo aumenta, el índice metabólico también lo hace, en gran medida como consecuencia del mayor funcionamiento de las bombas iónicas de la membrana de las células. Este aumento del índice metabólico puede estimarse. Para ello, el investigador inyecta **2-desoxiglucosa (2-DG)** radioactiva en el torrente circulatorio del animal. Dado que esta sustancia es similar a la glucosa (la principal fuente de energía del encéfalo), es transportada al interior de las células. Así, las células más activas, que son las que consumen más glucosa, llegan a ser las que alcanzan la mayor concentración de 2-DG radioactiva. Pero, a diferencia de la glucosa normal, la 2-DG no puede ser metabolizada, de modo que queda dentro de la célula. Luego, el investigador sacrifica al animal, extrae su encéfalo, lo secciona y lo prepara para la *autorradiografía*.

El término **autorradiografía** podría traducirse como «escribir con la propia radiación». Sobre un portaobjetos se monta una sección del encéfalo y se lleva entonces a una habitación oscura, donde se cubre con una emulsión fotográfica (la sustancia que tienen las películas fotográficas). Varias semanas después, la sección, con su capa de emulsión, se revela exactamente igual que una película fotográfica. Las moléculas de 2-DG radioactiva se ponen de manifiesto como puntos de gránulos plateados en la emulsión revelada, ya que la radioactividad revela la emulsión, tal como lo harían los rayos X o la luz.

Las zonas más activas del encéfalo contienen el mayor grado de radioactividad, y esta se manifiesta en la emulsión revelada como puntos oscuros. En la Figura 5.25 se muestra una autorradiografía de una sección del encéfalo de rata. Los puntos oscuros en la parte inferior (señalados con la flecha) son núcleos del hipotálamo que tienen un índice metabólico especialmente elevado. En el Capítulo 9 se describen dichos núcleos y sus funciones (véase la ***Figura 5.25***). **Represente Autorradiografía** en **MyPsychLab** para observar una animación de esta técnica.

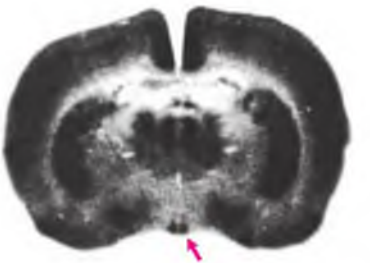


Figura 5.25 Autorradiografía con 2-DG
Esta sección frontal del encéfalo de una rata (la zona dorsal se sitúa arriba) muestra regiones con una actividad marcadamente elevada en el par de núcleos hipotalámicos, en la base del encéfalo.
(Tomado de Schwartz, W. J., and Gainer, H. *Science*, 1977, 197, 1089–1091. Reproducido con autorización.)

Otro método para identificar las regiones activas del encéfalo se beneficia del hecho de que cuando las neuronas son estimuladas (por ejemplo, por los botones terminales que establecen sinapsis con ellas) determinados genes del núcleo, a los que se llama *genes de expresión temprana*, son activados y se producen proteínas específicas. Estas proteínas se unen entonces a los cromosomas del núcleo y la presencia de estas proteínas nucleares indica que las neuronas acaban de ser activadas.

Una de estas proteínas nucleares producida durante la activación neural recibe el nombre de **Fos.** Como se recordará, antes se estaba explicando una supuesta investigación acerca de los circuitos neurales implicados en la conducta sexual de la rata hembra. Supongamos que se quiere utilizar el método Fos en ese proyecto de investigación para ver qué neuronas se activan durante la actividad sexual de una rata hembra. Para ello, se instalan ratas hembra con machos y se les permite aparearse; luego se extrae el encéfalo de las ratas, se secciona y se sigue un procedimiento para teñir la proteína Fos. En la Figura 5.26 se presentan los resultados: en las

▷ **2-desoxiglucosa (2-DG)** Azúcar que penetra en las células junto con la glucosa pero que no se metaboliza.
▷ **autorradiografía** Procedimiento que localiza sustancias radioactivas en una sección de tejido. La radiación pone de manifiesto una emulsión fotográfica o un fragmento de película que recubre el tejido.
▷ **Fos** Proteína que se produce en el núcleo de una neurona en respuesta a la estimulación sináptica.

booksmedicos.org

neuronas de la amígdala medial de una rata hembra que acaba de aparearse pueden observarse puntos oscuros, lo que indica la presencia de proteína Fos. Así, parece ser que estas neuronas se han activado debido a la cópula —quizá por la estimulación física de los genitales que han tenido las ratas—. Como se recordará, cuando se inyectó un marcador retrógrado (oro fluorado) en el HVM, se encontró que esta región recibe aferencias de la amígdala medial (véase la ***Figura 5.26***).

La actividad metabólica de regiones cerebrales específicas puede asimismo estimarse en el cerebro humano utilizando **neuroimagen funcional** —un método computarizado para detectar cambios químicos o metabólicos en el cerebro—. El primer método de neuroimagen funcional que se inventó fue la **tomografía por emisión de positrones (TEP).** En primer lugar, al paciente se le inyecta 2-DG radioactiva. (La sustancia química se degrada rápidamente y sale de las células. La dosis que se administra a los pacientes humanos es inocua). Se coloca la cabeza del sujeto en un aparato similar al de un TAC. Cuando las moléculas radioactivas de 2-DG se descomponen, emiten partículas subatómicas denominadas positrones, que se topan con electrones de las proximidades. Estas dos partículas se anulan entre sí y emiten dos fotones, que se desplazan siguiendo trayectos directamente opuestos. Los sensores dispuestos alrededor de la cabeza del individuo detectan esos fotones, y el escáner representa gráficamente las localizaciones desde las que se están emitiendo fotones. A partir de esta información, el ordenador genera la imagen de un corte del encéfalo, mostrando el grado de actividad de distintas regiones en ese corte (véase la ***Figura 5.27***).

Uno de los inconvenientes de la TEP es su coste de funcionamiento, ya que, por motivos de seguridad, las sustancias radioactivas que se administran tienen una vida media muy corta, es decir, se descomponen y pierden su radioactividad muy rápidamente. Por ejemplo, la vida media de la 2-DG radioactiva es de 110 minutos; la del agua radioactiva (que también se utiliza para obtener imágenes de TEP) es de solo dos minutos. Teniendo en cuenta que estas sustancias se descomponen tan deprisa, tienen

neuroimagen funcional Método computarizado para detectar cambios químicos o metabólicos en regiones concretas de cerebro.

tomografía por emisión de positrones (TEP) Método de neuroimagen funcional que revela la localización de un marcador radioactivo en un encéfalo vivo.

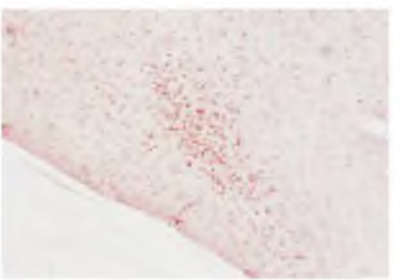


FIGURA 5.26 Localización de la proteína Fos

La microfotografía presenta una sección frontal del encéfalo de una rata hembra, siguiendo un plano transversal de la amígdala medial. Los puntos oscuros indican la presencia de proteína Fos, localizada mediante inmunocitoquímica. La síntesis de proteína Fos se estimuló permitiendo al animal tener una conducta de apareamiento.

(Por cortesía de Marc Tetel, Skidmore College.)

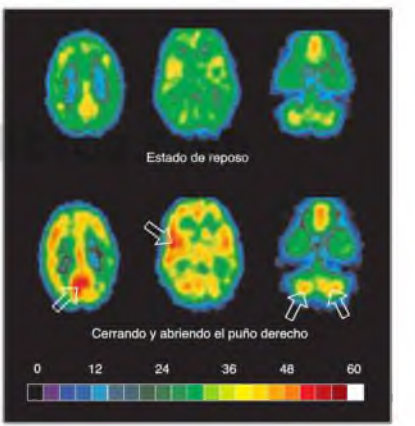


FIGURA 5.27 Tomografía por emisión de positrones

En la fila superior pueden verse tres imágenes de una persona en estado de reposo. En la fila inferior se muestran tres imágenes de la misma persona mientras abría y cerraba el puño derecho. En ellas se observa una evada absorción de 2-desoxiglucosa radioactiva en las regiones del cerebro encargadas del control del movimiento, lo que indica un alto grado de actividad metabólica en dichas áreas. Los diferentes colores que genera el ordenador indican diferentes índices de absorción de 2-DG, conforme representa la escala en la parte inferior.

(Por cortesía del Brookhaven National Laboratory and the State University of New York, Stony Brook.)

booksmedicos.org

que producirse en el lugar donde se van a utilizar, mediante un acelerador de partículas atómicas denominado *ciclotrón*. Por lo tanto, al coste de la TEP hay que añadirle el del ciclotrón y los salarios del personal que se encarga de él.

Otro inconveniente de la TEP es la relativamente baja resolución espacial de las imágenes (la imagen es borrosa). La resolución temporal es asimismo relativamente baja porque han de obtenerse muestras de los positrones que va emitiendo el cerebro durante bastante tiempo, lo que implica que probablemente pasen desapercibidos acontecimientos rápidos, efímeros, que suceden en el cerebro. Estas desventajas no se dan en la RM funcional, que se describe a continuación. No obstante, la exploración con TEP ofrece algo que la exploración con RM funcional no puede hacer: estima la concentración de determinadas sustancias químicas en diversas partes del encéfalo. Este procedimiento se describirá más adelante en este capítulo.

El método de neuroimagen con mejor resolución temporal y espacial se conoce como **resonancia magnética funcional (RMf).** Los ingenieros han llevado a cabo modificaciones de la RM existente y su *software* que permiten a los equipos obtener imágenes que indican el grado de metabolismo regional. La actividad cerebral se evalúa indirectamente al detectar los niveles de oxígeno en los vasos sanguíneos del encéfalo. El aumento de actividad de una región del encéfalo estimula el aporte sanguíneo a dicha región, lo que eleva el nivel de oxigeno en sangre local. El término técnico para referirse a este tipo de exploración es *BOLD (blood oxygen level-dependent)*: señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre. La RMf tiene una resolución mayor que la TEP y la exploración se puede realizar mucho más rápidamente. Así pues, proporciona una información más detallada acerca de la actividad en una región determinada del cerebro. En los capítulos siguientes de este libro se expondrán muchos estudios de neuroimagen que emplean RMf (véase la ***Figura 5.28***).

Estimulación de la actividad neural

Hasta aquí, esta sección se ha dedicado a los métodos de investigación que evalúan la actividad de regiones específicas del encéfalo. Pero a veces se quiere cambiar artificialmente la actividad de dichas regiones para observar qué efectos tienen estos cambios en la conducta del animal. Por ejemplo, las ratas hembra copularán con ratas macho solo si ciertas hormonas sexuales femeninas están presentes, pero si se extirpan los ovarios de la rata, la pérdida de esas hormonas suprimirá su conducta sexual. En anteriores estudios, el autor halló que las lesiones del HVM alteran esta conducta. Tal vez si se *activa* el HVM se compensará la falta de hormonas sexuales femeninas y la rata volverá a copular.

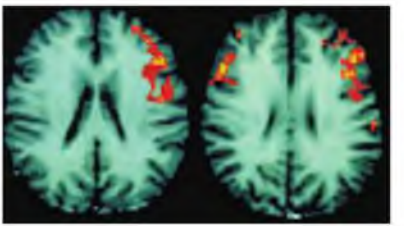


Figura 5.28 Resonancia magnética funcional
Estas imágenes de RMf del encéfalo humano muestran un aumento localizado del promedio de la actividad neural en hombres (*izquierda*) y mujeres (*derecha*) mientras discernían si un par de palabras escritas rimaba.
(Tomado de Shaywitz, B. A., et al., *Nature*, 1995, 373, 607-609. Reproducido con autorización.)

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA Y QUÍMICA

¿Cómo se pueden activar las neuronas? Se puede hacer mediante estimulación eléctrica o química. La estimulación eléctrica implica simplemente pasar una corriente eléctrica a través de un cable insertado en el encéfalo, como se vio en la Figura 5.22; y la estimulación química se efectúa por lo general inyectando en el encéfalo una pequeña cantidad de un aminoácido excitador, como el ácido caínico o el ácido glutámico. Como se mostró en el Capítulo 4, el ácido glutámico (glutamato) es el principal neurotransmisor excitador que se encuentra en el encéfalo, y ambas sustancias estimulan los receptores glutamatérgicos, activando así las neuronas en las que se localizan estos receptores.

La inyección de sustancias en el encéfalo puede hacerse mediante un dispositivo permanentemente unido al cráneo, de modo que la conducta del animal pueda observarse en repetidas ocasiones. Se coloca una cánula de metal (la cánula guía) en el encéfalo del animal y se fija con cemento su extremo superior al cráneo. Días después, se coloca una cánula más fina de una longitud adecuada dentro de la cánula guía y luego se inyecta una sustancia en el encéfalo. Como el animal tiene libertad de movimientos, se pueden observar los efectos de la inyección en su conducta (véase la ***Figura 5.29***). **Represente Implantación de una cánula** en **MyPsychLab,** para observar un vídeo de esta intervención quirúrgica.

resonancia magnética funcional (RMf) Método de neuroimagen funcional. Es una modificación del procedimiento de RM que permite calcular el metabolismo regional en el encéfalo, por lo general detectando cambios en el nivel de oxígeno en sangre.

booksmedicos.org

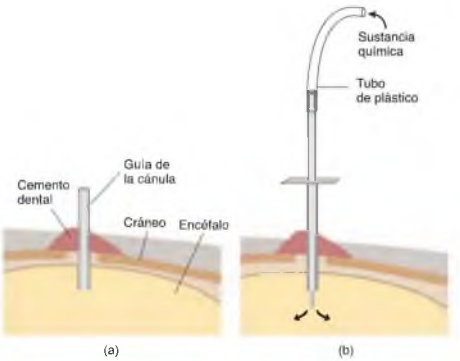


FIGURA 5.29 Cánula endocraneal
Se fija permanentemente al cráneo una cánula guía (a) y posteriormente (b) puede insertarse a su través en el encéfalo una cánula más estrecha. Mediante este dispositivo pueden infundirse sustancias en el encéfalo.

El principal inconveniente de la estimulación química es que resulta algo más compleja que la eléctrica: se requieren cánulas, tubos, bombas o jeringas especiales y soluciones esterilizadas de aminoácidos excitadores. No obstante, tiene una clara ventaja sobre la eléctrica: activa los somas celulares, pero no los axones. Puesto que solo los somas celulares (y por supuesto sus dendritas) contienen receptores glutamatérgicos, se puede estar seguro de que la inyección de un aminoácido excitador en una determinada región del cerebro excita las células allí localizadas, pero no los axones de otras neuronas que casualmente pasan por la región. Así pues, los efectos de la estimulación química son más circunscritos que los de la estimulación eléctrica.

Como se habrá notado, se acaba de decir que el ácido caínico, descrito antes como una neurotoxina, puede utilizarse para estimular a las neuronas. Estas dos aplicaciones en realidad no son contradictorias. El ácido caínico produce lesiones excitotóxicas al estimular las neuronas hasta destruirlas. Mientras que las dosis altas de una solución concentrada destruyen las neuronas, las dosis bajas de una solución diluida solo las estimula.

¿Y respecto a los resultados del experimento que se estaba exponiendo? De hecho (como se verá en el Capítulo 10), la estimulación del HVM *sustituye* la acción de las hormonas sexuales femeninas. Por lo tanto, quizá las hormonas sexuales femeninas ejerzan sus efectos en dicho núcleo. En la sección final de este capítulo se verá cómo comprobar esta hipótesis.

Cuando se inyectan sustancias en el encéfalo a través de cánulas, las sustancias se difunden por una región que incluye muchos tipos diferentes de neuronas: neuronas excitadoras, neuronas inhibidoras, interneuronas que forman parte de circuitos locales, neuronas de proyección que se comunican con diferentes regiones del encéfalo y neuronas que liberan o responden a una amplia gama de neurotransmisores y neuromoduladores. La estimulación de una región específica del cerebro con electricidad o con una sustancia química excitadora afecta a todas estas neuronas y no es probable que el resultado sea similar a la actividad cerebral normal, que implica la activación y la inhibición coordinada de muchas neuronas diferentes. Lo ideal sería que pudiéramos estimular o inhibir los grupos neuronales que nos interesan en una región dada del cerebro.

MÉTODOS OPTOGENÉTICOS

Ciertos avances recientes nos han proporcionado los medios para hacer exactamente lo que describía en el párrafo anterior: los **métodos optogenéticos** se emplean para estimular o inhibir tipos específicos de neuronas en regiones encefálicas concretas (Boyden y cols., 2005; F. Zhang y cols., 2007; Baker, 2011). En muchos organismos —incluso en organismos unicelulares tales como las

método optogenético Uso de un virus genéticamente modificado para insertar canales iónicos sensibles a la luz en la membrana de determinadas neuronas encefálicas; puede despolarizar o hiperpolarizar a las neuronas cuando se aplica luz con la longitud de onda adecuada.

booksmedicos.org

algas y las bacterias— han evolucionado proteínas fotosensibles. Los investigadores han descubierto que una de estas proteínas, la *Rodopsina-canal-2 (ChR2)*, que se encuentra en las algas verdes, controla el canal iónico que, cuando se abre, permite el flujo a través de ella de iones de sodio, potasio y calcio. Cuando una luz azul incide en un canal iónico de ChR2, el canal se abre y la corriente de iones de sodio y calcio cargados positivamente despolariza la membrana, lo que provoca excitación. Una segunda proteína fotosensible, cuyo nombre latino es *Natronomonas pharaonis halorhodopsin (NpHR)*, se encuentra en una bacteria y controla un transportador que ingresa cloruro dentro de la célula cuando es activada por una luz amarilla. Esta entrada de iones cargados negativamente hiperpolariza la membrana, causando inhibición. La acción de ambas proteínas fotosensibles comienza y termina muy rápidamente cuando se enciende y apaga una luz de longitud de onda apropiada (Véase la ***Figura 5.30***).

Se puede introducir ChR2 y NpHR en neuronas incorporando los genes que las codifican al material genético de virus inocuos. Luego se inyectan los virus en el cerebro, donde infectan a las neuronas y comienzan a expresarse las proteínas, que están insertadas en la membrana de la célula. Los genes se pueden modificar de manera que las proteínas se expresen solo en tipos específicos de neuronas. De este modo, los investigadores pueden observar los efectos de activar o desactivar tipos específicos de neuronas en una región concreta del encéfalo.

Por supuesto, dado que la ChR2 y la NpHR son activadas por la luz, los investigadores necesitan hacer penetrar luz en el cerebro. Si las neuronas que expresan estas proteínas fotosensibles se localizan en la corteza cerebral, se puede taladrar un pequeño orificio en el cráneo y adherir sobre él diodos emisores de luz (LED). Para activar las proteínas fotosensibles en las membranas de neuronas situadas en la profundidad del encéfalo, se pueden implantar fibras ópticas mediante cirugía estereotáxica, como si fueran electrodos o cánulas, y la luz se puede transmitir mediante dichas fibras. Por ejemplo, Tsai y cols. (2009), utilizando métodos optogenéticos, introdujeron canales iónicos de ChR2 en las membranas de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral de ratas. (Otras investigaciones han demostrado que estas neuronas tienen una función crucial en el refuerzo de la conducta). Los científicos encontraron que, si esas neuronas eran estimuladas cuando las ratas se encontraban en una de las dos cámaras de un aparato de pruebas, los animales preferían esa cámara.

La puesta a punto de estos procedimientos ha despertado gran interés entre los neurocientíficos ya que ofrecen una vía de estudio de las funciones de circuitos neurales específicos en el encéfalo. Algunos investigadores también están estudiando el posible uso clínico de

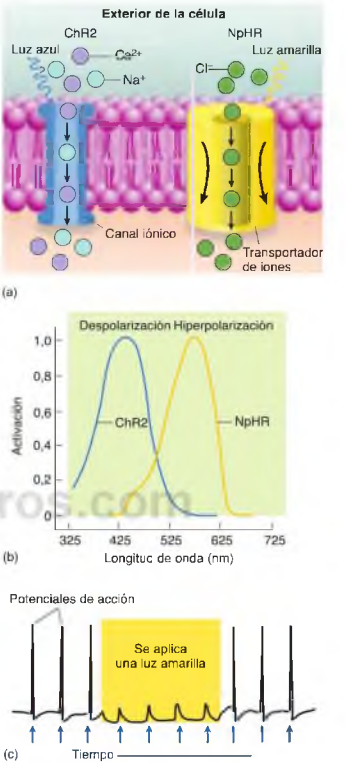


FIGURA 5.30 Fotoestimulación

Pueden insertarse proteínas fotosensibles en membranas neurales mediante virus con modificación genética. (a) La luz azul provoca que los canales iónicos ChR2 despolaricen la membrana y la luz amarilla que los transportadores NpHR la hiperpolaricen. (b) El gráfico muestra los efectos de diferentes longitudes de onda de luz sobre el potencial de membrana al actuar sobre las proteínas ChR2 o NpHR. (c) El gráfico muestra los potenciales de acción producidos por los pulsos de luz azul (*flechas azules*) y los efectos inhibidores de la hiperpolarización causados por la luz amarilla.

(Parte (a) adaptada de Hausser, M., and Smith, S. L. *Nature*, 2007, 446, 617-619, y partes (b) y (c) adaptadas de Zhang, F., Wang, L. P., Brauner, M., et al. *Nature*, 2007, 446, 633-639.)

booksmedicos.org

las proteínas fotosensibles. Por ejemplo, la retinitis pigmentaria es una enfermedad genética causante de ceguera en los humanos. Las personas que sufren esta enfermedad nacen con una visión normal, pero se quedan ciegas gradualmente a medida que degeneran las células fotorreceptoras de la retina. La retina contiene dos tipos principales de fotorreceptores: *bastones*, responsables de la visión nocturna, y *conos*, encargados de la visión diurna. Los bastones de las personas con retinitis pigmentaria mueren, pero los cuerpos celulares de los conos sobreviven, aunque pierden su sensibilidad a la luz. Busskamp y cols. (2010) emplearon un método optogenético para intentar devolver la vista a ratones con una modificación genética que causa el desarrollo de retinitis pigmentaria. Los investigadores marcaron los conos de los animales con NpHR (eligieron esta proteína porque las membranas de los fotorreceptores están normalmente hiperpolarizadas por la luz). Los registros eléctricos y estudios conductuales mostraron que el tratamiento conseguía devolver la vista a los animales, al menos parcialmente. Además, el mismo tratamiento restableció la sensibilidad a la luz en el tejido retiniano procedente de personas fallecidas que habían padecido retinitis pigmentaria. Estos hallazgos conllevan la esperanza de que futuras investigaciones logren desarrollar un tratamiento para este tipo de ceguera.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

Como se vio antes en este capítulo, la actividad neural induce campos magnéticos que pueden detectarse mediante magnetoencefalografía. De modo parecido, pueden emplearse campos magnéticos para estimular neuronas induciendo corrientes eléctricas en el tejido cerebral. En la **estimulación magnética transcraneal (EMT)** se utiliza una bobina electromagnética, que por lo general tiene la forma del número 8, para estimular neuronas de la corteza cerebral humana. La bobina de estimulación se coloca sobre la parte superior del cráneo de modo que el punto de cruce en medio del 8 se localice justo encima de la región que se quiere estimular, y los pulsos de actividad eléctrica envían campos magnéticos que activan las neuronas corticales. En la Figura 5.31 se muestra la bobina electromagnética que se utiliza para la estimulación magnética transcraneal y cómo se sitúa sobre la cabeza de la persona (véase la *Figura 5.31*).

FIGURA 5.31 Estimulación magnética transcraneal
Pulsos eléctricos aplicados mediante la bobina producen un campo magnético que estimula la región de la corteza cerebral situada bajo el punto marcado con una X en medio de la figura.
(Fotografía por cortesía del Kastner Lab, Princeton University, Princeton, New Jersey.)

Los efectos de la EMT son muy parecidos a los de la estimulación directa del encéfalo al descubierto. Por ejemplo, como se expondrá en el Capítulo 6, la estimulación de una región específica de la corteza visual de asociación altera la capacidad de una persona para detectar el movimiento de los estímulos visuales. Además, como veremos en los capítulos 15 y 16, la EMT se ha utilizado para tratar síntomas de trastornos neurológicos y mentales. Según la potencia y el patrón de estimulación, la EMT puede excitar la región encefálica sobre la cual está colocada la bobina o bien interferir en sus funciones.

▷ **estimulación eléctrica transcraneal (EMT)** Estimulación de la corteza cerebral mediante campos magnéticos, que se producen aplicando pulsos eléctricos mediante una bobina electromagnética situada cerca del cráneo. Interfiere en la función de la región cerebral que se estimula.

RESUMEN INTERMEDIO

Registro y estimulación de la actividad neural

Cuando los circuitos neuronales desempeñan sus funciones habituales, su actividad eléctrica y metabólica y sus secreciones químicas aumentan. Así pues, observando estos procesos mientras un animal percibe diversos estímulos o lleva a cabo diversas conductas, se pueden hacer algunas inferencias acerca de las funciones que realizan diferentes regiones cerebrales. La actividad eléctrica de neuronas

booksmedicos.org

individuales puede registrarse mediante microelectrodos. Los registros crónicos requieren unir el electrodo a un zócalo eléctrico, el cual se fija al cráneo mediante un adhesivo plástico. Los macroelectrodos registran la actividad de grandes grupos de neuronas. Rara vez estos se sitúan profundamente en el encéfalo humano, sino que lo más frecuente es que se coloquen sobre el cuero cabelludo y su actividad se registre por medio de un polígrafo.

La actividad metabólica puede estimarse inyectando al animal 2-DG radioactiva, la cual se acumula en las neuronas metabólicamente activas. La autorradiografía detecta la radioactividad: se colocan secciones encefálicas sobre el portaobjetos del microscopio, se recubren con una emulsión fotográfica, se dejan reposar cierto tiempo y luego se revelan como los negativos fotográficos. Cuando las neuronas son estimuladas sintetizan la proteína nuclear Fos. La presencia de Fos, puesta de manifiesto por un método especial de tinción, aporta otra vía para descubrir cuáles son las regiones activas del encéfalo. La actividad metabólica de diversas regiones del cerebro humano *in vivo* puede evidenciarse con el método de 2 DG, pero para detectar las regiones activas se utiliza una exploración con TEP. La RM funcional (RMf) informa de la actividad cerebral local estimando el nivel regional de oxígeno en sangre. La técnica de RMf tiene una resolución espacial y temporal mucho más alta que la de TEP.

Los investigadores pueden estimular varias regiones del encéfalo implantando un macroelectrodo y aplicando una estimulación eléctrica moderada. Alternativamente, pueden implantar una cánula guía en el encéfalo. Cuando el animal se ha recuperado de la intervención quirúrgica, insertan una cánula más fina e inyectan una solución diluida de un aminoácido excitador en el encéfalo. La ventaja de este procedimiento es que solo se estimulan aquellas neuronas cuyos somas celulares se localizan en las proximidades: los axones que atraviesan la región no resultan afectados. Se pueden utilizar virus para aportar genes para proteínas fotosensibles que producen una despolarización o una hiperpolarización de la membrana de neuronas específicas cuando las proteínas son estimuladas por la luz. La estimulación magnética transcraneal induce actividad eléctrica en la corteza cerebral humana, que altera temporalmente el funcionamiento de los circuitos neurales que se localizan allí.

En la ***Tabla 5.2*** se resumen los métodos de investigación expuestos en este apartado.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Imagine que tiene la oportunidad de obtener la RMf de una persona (quizás usted mismo) mientras está realizando una conducta, pensando en algo, o atendiendo a un estímulo determinado. Describa lo que pediría al individuo que hiciera.
2. ¿Se le ocurre de qué formas podría utilizar los métodos optogenéticos para investigar los mecanismos neuronales implicados en el control de una conducta o sistema sensitivo?

TABLA 5.2 Métodos de investigación: parte II

Objetivo del método	Método	Observaciones
Registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales	Microelectrodos de vidrio o metal	Puede hacerse una implantación crónica de microelectrodos de metal para registrar la actividad neural del animal cuando se mueve
Registrar la actividad eléctrica de regiones del cerebro	Macroelectrodos de metal	En seres humanos, por lo general se adhieren al cuero cabelludo con una pasta especial
Registrar los campos magnéticos inducidos por la actividad neural	Magnetoencefalografía; utiliza un neuromagnetómetro que contiene una serie de SQUID	Puede determinar la localización de un grupo de neuronas que descargan sincronizadamente
Registrar la actividad metabólica de regiones del cerebro	Autorradiografía con 2-DG	Evalúa el consumo local de glucosa

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

TABLA 5.2 (Continuación)

Objetivo del método	Método	Observaciones
	Medida de la proteína Fos	Identifica las neuronas que se han estimulado recientemente
	TEP con 2-DG	Evalúa la actividad metabólica regional del cerebro humano
	RM funcional	Evalúa la actividad metabólica regional del cerebro humano; mejor resolución espacial y temporal que la de TEP
Medir los neurotransmisores y neuromoduladores liberados por las neuronas	Microdiálisis	Puede analizarse una amplia variedad de sustancias
Determinar las sustancias neuroquímicas existentes en el cerebro humano *in vivo*	TEP	Puede localizar cualquier sustancia radioactiva en el cerebro humano
Estimular la actividad neural	Estimulación eléctrica	Estimula las neuronas cercanas a la punta del electrodo y los axones que atraviesan la región
	Estimulación química con un aminoácido excitador	Estimula solo las neuronas próximas a la punta de la cánula, no los axones que atraviesan la región
	Estimulación magnética transcraneal	Estimula las neuronas de la corteza cerebral humana con una bobina electromagnética situada sobre la cabeza

www.medilibros.com

Métodos neuroquímicos

En ocasiones lo que nos interesa no es la actividad metabólica general de una determinada región del encéfalo sino la localización de neuronas que tengan un tipo específico de receptor o que produzcan un tipo específico de neurotransmisores o neuromoduladores. También podríamos querer estimar la cantidad de aquellas sustancias químicas que segregan las neuronas de una región determinada del encéfalo en determinadas circunstancias.

Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas

Supongamos que se averigua que una determinada sustancia química afecta a la conducta. ¿Cómo se podría llegar a descubrir los circuitos neurales responsables de los efectos de la sustancia? Para responder a esta pregunta, pondremos un ejemplo concreto. Los médicos revelaron hace varios años que los granjeros que habían estado expuestos a determinados tipos de insecticidas (organofosfatos) tenían ensueños particularmente intensos y extraños e incluso decían tener alucinaciones cuando estaban despiertos. Una posible explicación de estos síntomas es que la sustancia estimula los circuitos neurales que participan en el control de la fase REM del sueño, aquella en la que ocurren principalmente los ensueños. (Al fin y al cabo, los sueños son alucinaciones que se tienen estando dormido.)

La primera pregunta a plantearse es cómo funcionan los insecticidas organofosfatados, y los farmacólogos tienen la respuesta: estas sustancias inhiben la acetilcolinesterasa (AChE). Como se vio en el Capítulo 4, las sustancias que inhiben la AChE son potentes agonistas colinérgicos, y al inhibir la AChE, frenan la rápida destrucción de ACh después de que haya sido liberada por los botones terminales, y así prolongan el tiempo durante el que se producen potenciales postsinápticos en las sinapsis colinérgicas.

Ahora que entendemos la acción de los insecticidas, sabemos que estas sustancias actúan a nivel de las sinapsis colinérgicas. ¿Qué métodos neuroquímicos se deberían utilizar para descubrir el lugar de acción de estas

booksmedicos.org

sustancias en el encéfalo? En primer lugar, consideremos los métodos que nos permiten localizar sustancias neuroquímicas concretas, como neurotransmisores y neuromoduladores. (En este caso, nos interesa la acetilcolina.) Hay al menos dos formas básicas de localizar sustancias neuroquímicas en el encéfalo: detectar las propias sustancias o bien ubicar las enzimas que las producen.

Los péptidos (o las proteínas) pueden localizarse directamente por medio de métodos inmunocitoquímicos, que se describieron en la primera sección de este capítulo. Se exponen secciones de tejido cerebral a un anticuerpo para el péptido, asociado a un tinte (por lo general, uno fluorescente), y después se examinan las secciones al microscopio usando luz de una determinada longitud de onda. Por ejemplo, en la Figura 5.32 puede verse la localización en el prosencéfalo de axones que contienen vasopresina, un neurotransmisor peptídico. En ella se muestran dos conjuntos de axones: uno, agrupado en torno al tercer ventrículo en la base del cerebro, aparece en color pardo; el otro, disperso en el área septal lateral, tiene el aspecto de cadenas de fibras doradas (como puede apreciarse, una sección cerebral bien teñida puede ser bonita) (véase la ***Figura 5.32***).

FIGURA 5.32 Localización de un péptido

El péptido pudo verse mediante inmunocitoquímica. La microfotografía muestra parte de una sección frontal a través del prosencéfalo de una rata. Las fibras doradas y ocres son axones y botones terminales que contienen vasopresina, un neurotransmisor peptídico.

(Por cortesía de Geert DeVries, University of Massachusetts.)

Pero lo que interesa aquí es la acetilcolina, que no es un péptido. Por ello, no se pueden utilizar métodos inmunocitoquímicos para localizar este neurotransmisor, aunque pueden usarse para localizar la enzima que lo sintetiza. La síntesis de acetilcolina se logra gracias a la enzima colina acetiltransferasa (ChAT). Por lo tanto, casi con toda seguridad las neuronas que contienen esta enzima segregan ACh. En la Figura 5.33 pueden verse neuronas colinérgicas de la protuberancia identificadas mediante inmunocitoquímica: el tejido cerebral se expuso a un anticuerpo de la ChAT unido a un tinte fluorescente. De hecho, investigaciones realizadas utilizando muchos de los métodos descritos en este capítulo indican que dichas neuronas intervienen en el control del sueño REM (véase la ***Figura 5.33***).

Localización de receptores específicos

Como se vio en el Capítulo 2, los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas transfieren sus mensajes a las células sobre las que actúan uniéndose a receptores. La localización de estos receptores puede determinarse siguiendo dos procedimientos diferentes.

En uno de ellos se utiliza la autorradiografía. Para ello, se exponen secciones de tejido cerebral a una solución que contiene un ligando radioactivo para un receptor específico. Después se enjuagan las secciones, de manera que la única radioactividad que queda en ellas

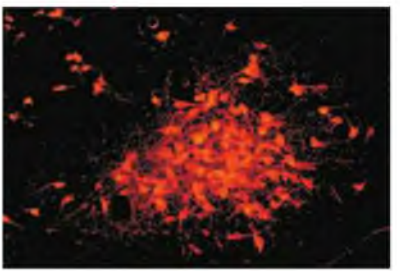


FIGURA 5.33 Localización de una enzima

Una enzima, responsable de la síntesis de un neurotransmisor, se localiza mediante inmunocitoquímica. La microfotografía muestra una sección a través de la protuberancia. Las neuronas en color naranja contienen colina acetiltransferasa, lo cual implica que producen (y por lo tanto segregan) acetilcolina.

(Por cortesía de David A. Morilak and Roland Ciaranello, Nancy Pritzker Laboratory of Developmental and Molecular Neurobiology, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine.)

booksmedicos.org

es la de las moléculas del ligando que se ha unido a sus receptores. Por último, se utilizan métodos autorradiográficos para localizar el ligando radioactivo —y, por lo tanto, los receptores—. En la Figura 5.34 se presenta un ejemplo de los resultados de este procedimiento. Puede verse el autorradiograma de una sección del encéfalo de una rata que se bañó en una solución con morfina radioactiva, la cual se unió a los receptores para los opioides del encéfalo (véase la ***Figura 5.34***).

En el segundo procedimiento se aplica la inmunocitoquímica, de modo que los receptores son proteínas y, por lo tanto, se pueden producir anticuerpos frente a ellos. Se exponen las secciones de tejido cerebral al anticuerpo adecuado (marcado con un tinte fluorescente) y se observan las secciones al microscopio con una luz de una determinada longitud de onda.

Se aplica el método de localización de receptores a la primera línea de investigación que se consideró antes en este capítulo: la función del hipotálamo ventromedial (HVM) en la conducta sexual de las ratas hembra. Según se vio, las lesiones del HVM abolen esta conducta, aunque también se vio que la conducta no ocurre si se extirpan los ovarios de la rata, pero que puede activarse estimulando el HVM eléctricamente o con aminoácidos excitadores. Estos resultados sugieren que las hormonas sexuales producidas por los ovarios actúan sobre las neuronas del HVM.

Dicha hipótesis sugiere dos experimentos. Primero, se podría utilizar el procedimiento representado en la Figura 5.29 para inyectar una pequeña cantidad de la hormona sexual adecuada en el HVM de ratas hembra cuyos ovarios se han extirpado previamente; como se verá en el Capítulo 10, este procedimiento es eficaz: la hormona *reactiva* la conducta sexual del animal. En un segundo experimento se podría utilizar la técnica de autorradiografía para localizar los receptores de la hormona sexual, para lo cual se expondrían secciones del encéfalo de la rata a la hormona radioactiva, se enjuagarían y se efectuaría la autorradiografía. Si se hiciera esto, se encontraría efectivamente radioactividad en el HVM. (Y si se compararan las secciones cerebrales de ratas macho y hembra, se obtendrían pruebas de la existencia de un mayor número de receptores hormonales en los encéfalos de las hembras.) También se podría recurrir a la inmunocitoquímica para localizar los receptores de las hormonas, y se conseguirían los mismos resultados.

FIGURA 5.34 Autorradiografía del encéfalo de rata
Esta sección horizontal (la zona rostral se sitúa arriba) se introdujo en una estufa de incubación con una solución que contiene morfina radioactiva, un ligando para los receptores opioides. Los receptores se destacan como áreas blancas.

(Tomado de Herkenham, M. A., and Pert, C. B. *Journal of Neuroscience*, 1982, 2, 1129-1149. Reproducido con autorización.)

Estimación de las sustancias químicas que segrega el cerebro

Sabemos que la cocaína —una droga particularmente adictiva— bloquea la reabsorción de la dopamina, lo que sugiere que la concentración extracelular de dopamina aumenta en ciertas regiones del encéfalo cuando una persona toma cocaína. Para estimar la cantidad de dopamina en una región determinada del encéfalo, se utiliza un método denominado **microdiálisis.**

La *diálisis* es un proceso mediante el cual se separan sustancias mediante una membrana artificial que es permeable para unas moléculas y no para otras. Una sonda de microdiálisis consta de una pequeña cánula metálica con la que se introduce una solución en una sección del tubo de diálisis —un fragmento de membrana artificial con forma de cilindro, sellada en su parte inferior—. Mediante una segunda pequeña cánula metálica se retira la solución después de que esta haya circulado a través de la bolsa. En la ***Figura 5.35*** se representa este tipo de sonda

Se utiliza cirugía estereotáxica para colocar una sonda de microdiálisis en el encéfalo de una rata, de modo que el extremo de la sonda se sitúe en la región que nos interesa. Se bombea luego una pequeña cantidad de una solución similar al líquido extracelular a través de una de las pequeñas cánulas metálicas en el tubo de diálisis, el líquido circula por este y atraviesa la

microdiálisis Procedimiento para analizar las sustancias químicas que se hallan en el líquido intersticial gracias a un pequeño tubo, hecho con una membrana semipermeable, que se implanta en el encéfalo.

booksmedicos.org

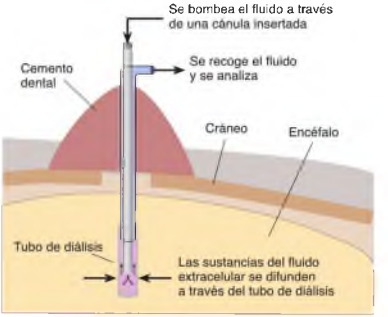


FIGURA 5.35 Microdiálisis

Se infunde lentamente una solución salina diluida en el tubo de microdiálisis, donde capta moléculas del líquido extracelular que se difunden en él. Después se analiza el contenido del tubo.

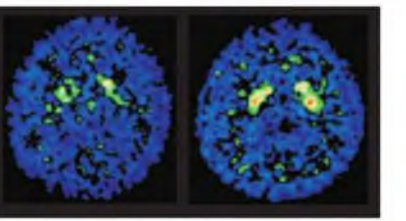
segunda cánula metálica, de la cual se recoge para analizarlo. A medida que el líquido circula por el tubo de diálisis va recogiendo moléculas procedentes del líquido extracelular del encéfalo, las cuales son impulsadas a través de la membrana por la fuerza de difusión.

Con un método extremadamente sensible, se analiza el contenido del líquido que ha circulado por el tubo de diálisis. Este método es tan sensible que puede detectar neurotransmisores (y sus productos de degradación) que han sido liberados por los botones terminales y desde el espacio sináptico se han dispersado en el resto del líquido extracelular. Puede observarse que la cantidad de dopamina existente en el líquido extracelular del núcleo *accumbens*, localizado en el prosencéfalo basal, *aumenta* cuando se inyecta cocaína a la rata. De hecho, se encuentra que la cantidad de dopamina en esta región aumenta cuando se le administra cualquier droga adictiva, como heroína, nicotina o alcohol. Incluso se ve un aumento de la secreción de dopamina cuando el animal se dedica a una actividad placentera tal como comer cuando está hambriento, beber cuando está sediento o una actividad sexual. Estas observaciones apoyan la conclusión de que la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* juega un papel en el refuerzo.

En unos cuantos casos excepcionales (por ejemplo, cuando se determinan las sustancias químicas presentes en el cerebro de personas con una hemorragia cerebral o un traumatismo craneoencefálico) se ha aplicado el procedimiento de microdiálisis al estudio del cerebro humano, pero, por razones éticas, no se hace con fines de investigación. Afortunadamente existe un medio no lesivo de estimar sustancias neuroquímicas existentes en el cerebro humano: el equipo de TEP, que, aunque es caro, también es versátil, se puede utilizar para localizar *cualquier* sustancia radioactiva que emita positrones.

En la Figura 5.36 se presentan imágenes de TEP del cerebro del Sr. B., el hombre cuyo caso se describió al comienzo de este capítulo. Mediante instrumental estereotáxico se le trasplantaron neuronas fetales secretoras de dopamina en los ganglios basales y, como se expuso, se le realizó una exploración TEP antes de la intervención quirúrgica y otra algo más de un año después. Se le administró una inyección de L-dopa radioactiva una hora antes de que se realizara cada exploración. Como se vio en el Capítulo 4, la L-DOPA es absorbida por los terminales de las neuronas dopaminérgicas, donde se convierte en dopamina. Así pues, la radioactividad que se observa en las imágenes indica la presencia de terminales secretores de dopamina en los ganglios basales. Las imágenes muestran la cantidad de radioactividad antes (parte a) y después (parte b) de que se le hiciera el trasplante. Como se puede ver, los núcleos basales contenían bastante más dopamina tras la intervención quirúrgica (véase la ***Figura 5.36***).

Nos gustaría poder decir que el procedimiento de trasplante fetal ha curado a personas afectadas por la enfermedad de Parkinson y a aquellas cuyo cerebro fue dañado por la droga contaminada. Lamentablemente, como se expondrá en el Capítulo 15, los efectos terapéuticos del trasplante suelen ser temporales y, con el tiempo, es frecuente que surjan graves efectos colaterales.



(a) (b)

FIGURA 5.36 Tomografías por emisión de positrones de un paciente con síntomas parkinsonianos

Las imágenes muestran la absorción de levodopa (L-dopa) radioactiva en los núcleos basales de un paciente con enfermedad de Parkinson provocados por una sustancia química tóxica, antes y después de recibir un trasplante de neuronas dopaminérgicas fetales: (a) imagen previa a la intervención y (b) imagen obtenida 13 meses después de la intervención. La elevada absorción de levodopa indica que el trasplante fetal estaba segregando dopamina.

(Adaptado de Widner, H., Tetrud, J., Rehncrona, S., et al. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327, 1556-1563. Imágenes reproducidas con autorización.)

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Métodos neuroquímicos

Los métodos neuroquímicos pueden utilizarse para determinar la localización de una enorme variedad de sustancias químicas en el encéfalo. Con ellos se pueden identificar las neuronas que segregan un neurotransmisor o un neuromodulador determinado y aquellas que tienen receptores que responden a la presencia de estas sustancias. Los péptidos y las proteínas pueden localizarse directamente, mediante métodos inmunocitoquímicos: se expone el tejido a un anticuerpo que está unido a una molécula que se hace fluorescente bajo una luz de una determinada longitud de onda. También pueden detectarse otras sustancias mediante localización inmunocitoquímica de una enzima que se requiere para su síntesis.

Los receptores de las sustancias neuroquímicas pueden localizarse de dos formas. El primer método utiliza la autorradiografía para poner de manifiesto la distribución de un ligando radioactivo, al cual se ha expuesto el tejido. El segundo se sirve de la inmunocitoquímica para detectar la presencia de los receptores mismos, que son proteínas.

Las secreciones de neurotransmisores y neuromoduladores se pueden determinar implantando el extremo de una sonda de microdiálisis en una región determinada del cerebro. Se puede emplear una exploración con TEP para llevar a cabo observaciones similares en el cerebro humano: se inyecta al sujeto un marcador radioactivo, tal como una droga que se une con un receptor determinado o una sustancia química que se incorpora a un neurotrasmisor determinado, y posteriormente una exploración TEP revela la localización del marcador en el cerebro.

En la ***Tabla 5.3*** se ofrece un compendio de los métodos de investigación explicados en este apartado.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Describa una conducta, proceso cognitivo o capacidad perceptiva que le gustaría estudiar con los métodos descritos hasta ahora en el capítulo. Explique qué clase de experimentos realizaría y señale el tipo de información que aportaría cada método.

www.medicos.org

TABLA 5.3 Métodos de investigación: parte III

Objetivo del método	Método	Observaciones
Estimar los neurotransmisores o neuromoduladores liberados por las neuronas	Microdiálisis	Puede analizarse una amplia serie de sustancias
Identificar las neuronas que producen un neurotransmisor o neuromodulador determinado	Localización mediante inmunocitoquímica de un péptido o una proteína	Requiere un anticuerpo específico
	Localización mediante inmunocitoquímica de la enzima responsable de la síntesis de una sustancia	Útil si la sustancia no es un péptido o una proteína
Métodos genéticos	Estudios con gemelos	Comparando el índice de concordancia de gemelos monocigóticos y dicigóticos puede estimarse si un rasgo se hereda
	Mutaciones dirigidas	Inactivación, inserción o aumento de la expresión de un gen
	Oligonucleótidos «antisentido»	Se unen al ARN mensajero; impiden la síntesis de proteína

booksmedicos.org

Métodos genéticos

Toda conducta está determinada por interacciones entre el cerebro de un individuo y su entorno. Muchas características comportamentales —como el talento, las variables de personalidad y los trastornos mentales— parecen «venir de familia», lo que sugiere que los factores genéticos pueden ser un factor importante en el desarrollo de diferencias fisiológicas que, en última instancia, son responsables de dichas características. En algunos casos, la relación con factores genéticos está muy clara: un gen defectuoso interfiere en el desarrollo cerebral y una anomalía neurológica provoca alteraciones comportamentales. En otros casos, la relación entre herencia y conducta es mucho más sutil y para evidenciarla han de emplearse métodos genéticos especiales.

Estudios con gemelos

Un método muy eficaz para evaluar la influencia de la herencia en un rasgo concreto consiste en comparar el *índice de concordancia* de este rasgo en pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Los gemelos monocigóticos (univitelinos) tienen un genotipo idéntico: es decir, sus cromosomas, y los genes que contienen, son idénticos. Por el contrario, la semejanza genética entre gemelos dicigóticos (bivitelinos) es, por término medio, del 50%. Los investigadores estudian las historias clínicas para identificar pares de gemelos en los que al menos uno de ellos tenga el rasgo —por ejemplo, el diagnóstico de un determinado trastorno mental—. Si a ambos gemelos se les ha diagnosticado este trastorno, se dice que son *concordantes*. Si solo uno de ellos ha recibido este diagnóstico, se dice que son *discordantes*. Así pues, si un trastorno tiene una base genética, el porcentaje de gemelos monocigóticos que son concordantes en cuanto al diagnóstico será superior al de los dicigóticos. Por ejemplo, como se verá en el Capítulo 16, el índice de concordancia para la esquizofrenia en gemelos es al menos cuatro veces mayor en los monocigóticos que en los dicigóticos, dato que aporta una sólida prueba de que la esquizofrenia es un rasgo hereditario. En estudios con gemelos se ha encontrado que los factores genéticos influyen en muchas características individuales, entre ellas rasgos de personalidad, prevalencia de la obesidad, incidencia del alcoholismo y una amplia serie de trastornos mentales.

Estudios sobre adopción

Otro método para evaluar el carácter hereditario de un rasgo de comportamiento concreto es comparar personas que fueron adoptadas en una época temprana de la vida con sus padres biológicos y sus padres adoptivos. Todos los rasgos de comportamiento están influidos en cierto grado por factores hereditarios, factores ambientales y una interacción entre factores hereditarios y ambientales. Los factores ambientales son tanto de tipo social como biológico. Por ejemplo, la salud de la madre, su nutrición o el consumo de drogas durante el embarazo son factores ambientales prenatales; y la dieta del niño, su atención médica y su entorno social (tanto dentro como fuera del hogar) son factores ambientales posnatales. Si se adopta a un niño poco después de que nazca, los factores genéticos estarán asociados con los padres biológicos, los factores ambientales prenatales con la madre biológica y la mayoría de los factores ambientales posnatales con los padres adoptivos.

Los estudios de adopción requieren que el investigador conozca la identidad de los padres de las personas que se están estudiando y pueda evaluar el rasgo comportamental en los padres biológicos y en los adoptivos. Si los individuos estudiados se parecen notablemente a sus padres biológicos, se llega a la conclusión de que el rasgo probablemente esté influido por factores genéticos. Para asegurarse, se han de descartar posibles diferencias en el entorno prenatal de los niños adoptados. Si, en vez de ello, los individuos se parecen a sus padres adoptivos, se concluye que el rasgo está influido por factores ambientales. (Habría que realizar más estudios para determinar cuáles podrían ser exactamente estos factores ambientales). Por supuesto, es posible que intervengan tanto los factores hereditarios como los ambientales, en cuyo caso los individuos estudiados se parecerán tanto a los padres adoptivos como a los biológicos.

Estudios genómicos

El **genoma** humano está compuesto por el ADN que codifica nuestra información genética. Debido a la acumulación de mutaciones a lo largo de las generaciones anteriores de nuestra especie, no hay dos personas con la misma información genética, salvo los gemelos monocigóticos. La forma concreta de un gen individual se denomina **alelo** (del griego *allos*, «otros»). Por ejemplo, los distintos alelos del gen responsable de la producción del pigmento del iris producen pigmentos con colores diferentes. Los estudios genómicos intentan determinar la localización en el genoma de los genes responsables de rasgos físicos y conductuales.

Los *estudios de ligamiento* identifican familias cuyos miembros se diferencian en un rasgo concreto; por ejemplo, la presencia o ausencia de una enfermedad

genoma Conjunto completo de los genes que componen el ADN de una especie determinada.

alelo Características de la secuencia específica de pares de bases de ADN que constituye un gen; por ejemplo, los genes que codifican el pigmento azul o marrón del iris son alelos distintos de un gen concreto.

booksmedicos.org

hereditaria determinada. Se comparan distintos *marcadores*, secuencias de ADN cuyas localizaciones ya conocemos, con las características del rasgo de un individuo determinado. Por ejemplo, se descubrió que el gen responsable de la *enfermedad de Huntington*, trastorno neurológico descrito en el Capítulo 15, estaba cerca de un marcador ya conocido, en el brazo corto del cromosoma 4. Los investigadores estudiaron a una familia amplia en Venezuela, con muchos miembros afectados por la enfermedad de Huntington, y encontraron que la presencia o ausencia de la enfermedad se correlacionaba con la presencia o ausencia del marcador.

Los *estudios de asociación en todo el genoma* son posibles gracias al desarrollo de métodos destinados a obtener la secuencia de ADN de la totalidad del genoma humano. Estos estudios permiten a los investigadores comparar todo el genoma, o parte de él, de distintas personas para determinar si las diferencias en los genomas individuales se correlacionan con la presencia o ausencia de enfermedades (o de otros rasgos). Como veremos en el Capítulo 16, dichos estudios están empezando a poner de manifiesto la localización de genes controladores de características que contribuyen al desarrollo de varios trastornos mentales.

Mutaciones dirigidas

Un método genético desarrollado por biólogos moleculares ha puesto en manos de los neurocientíficos un poderoso instrumento. Las **mutaciones dirigidas** consisten en genes transformados que se producen en el laboratorio y se insertan en cromosomas de ratones. Estos genes mutados (también llamados genes *knockout*) son defectuosos —no pueden producir una proteína que sea funcional—. En muchos casos, el objetivo de la mutación es una enzima que controla una reacción química específica. Por ejemplo, en el Capítulo 13 se verá que la falta de una enzima determinada interfiere en el aprendizaje, dato que sugiere que la enzima es, en parte, responsable de los cambios en la estructura de sinapsis necesarios para que tenga lugar el aprendizaje. En otros casos, el objetivo de la mutación es una proteína que por sí misma desempeña una útil función en la célula. Por ejemplo, en el Capítulo 18 se verá que un tipo concreto de receptor para los opioides interviene en los efectos reforzantes y analgésicos de estos. Los investigadores pueden incluso producir *knockouts condicionales* que provocan que los genes del animal dejen de expresar un determinado gen cuando se le suministra una determinada droga, lo que permite que el gen *objetivo* o sobre el que se actúa se exprese normalmente durante el desarrollo del animal y posteriormente sea suprimido. Los investigadores pueden asimismo valerse de métodos de ingeniería genética para insertar genes en el ADN del ratón, genes que pueden dar lugar a un aumento de la producción de proteínas que se encuentran normalmente en la especie «huésped» o pueden producir proteínas completamente nuevas.

Oligonucleótidos «antisentido»

Otro método genético implica la producción de moléculas que bloquean la producción de proteínas codificadas por determinados genes mediante la inyección de **oligonucleótidos «antisentido»**. El tipo más frecuente de oligonucleótidos «antisentido» son cadenas modificadas de ADN o de ARN que se unirán con moléculas específicas de ARN mensajero (ARNm) e impiden que produzcan su proteína. Una vez que las moléculas de ARNm están bloqueadas de este modo, son destruidas por enzimas que hay en la célula. El término «antisentido» se refiere al hecho de que los oligonucleótidos sintéticos contienen una secuencia de bases complementarias a las que contiene un gen determinado o molécula de ARNm.

mutación dirigida Alteración de un gen (también llamado «gen *knockout*») que se produce en laboratorio y se inserta en los cromosomas de un ratón. Este gen no puede producir una proteína funcional.

oligonucleótido «antisentido» Cadena modificada de ADN o de ARN que se une con una molécula específica de ARN mensajero e impide que produzca su proteína.

RESUMEN INTERMEDIO

Métodos genéticos

Dado que los genes dirigen el desarrollo de un organismo, los métodos genéticos resultan de gran utilidad en los estudios de la fisiología de la conducta. Los estudios con gemelos comparan el índice de concordancia de gemelos monocigóticos (univitelinos) y dicigóticos (bivitelinos) en cuanto a un rasgo concreto. Un mayor índice de concordancia en los gemelos monocigóticos es una prueba de que el rasgo está influido por la herencia. En los estudios sobre adopción se compara a individuos adoptados

booksmedicos.org

durante la infancia con sus padres biológicos y sus padres adoptivos. Si los individuos se parecen a sus padres biológicos, es prueba de que se debe a factores genéticos. Si se parecen a sus padres adoptivos, es prueba de que intervienen factores del entorno familiar. Los estudios de ligamiento y los de asociación en todo el genoma permiten identificar las loca izaciones de los genes responsables de distintos rasgos físicos y conductuales.

Las mutaciones dirigidas hacen posible que los neurocientíficos estudien los efectos de la presencia o ausencia de una proteína concreta (enzima, proteína estructural, o receptor, por ejemplo) sobre las características fisiológicas y conductuales del animal. Los genes que causan la producción de proteínas ajenas o aumentan la producción de las proteínas originales pueden ser «suprimidos» (*knocked out*) o bien «implantados» (*knocked in*), insertados en el genoma de líneas de animales. Los oligonucleótidos «antisentido» se pueden utilizar para bloquear la producción de determinadas proteínas.

En la ***Tabla 5.4*** se resumen los métodos de investigación que se han expuesto en este apartado.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Posiblemente haya leído nuevas publicaciones sobre estudios de la base genética de los rasgos comportamentales humanos o lo haya visto en televisión. ¿Qué se quiere decir, en realidad, cuando un laboratorio informa del descubrimiento ce, supongamos, un «gen de la timidez»?
2. Al parecer, a la mayoría de las ratas no les gusta el sabor del alcohol, pero los investigadores han criado algunas ratas que llegan a beber una gran cantidad de este. ¿Se le ocurre alguna manera de uti izar a estos animales para investigar el posible papel de los factores genéticos en la susceptibilidad al alcoholismo?

TABLA 5.4 Métodos de investigación: parte IV

Objetivo del método	Método	Observaciones
Métodos genéticos	Estudios con gemelos	La comparación de las tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos proporciona una estimación de la heredabilidad del rasgo
	Estudios de adopción	La similitud entre descendientes y padres biológicos y acoptivos permite estimar la heredabilidad del rasgo
	Mutaciones dirigidas	Inactivación, inserción, o mayor expresión de un gen
	Oligonucleótidos antisentido	Se unen al ARN mensajero; impiden la síntesis de proteínas

www.meditibros.com

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa el método de investigación de la ablación experimental: fundamentos, evaluación de los efectos conductuales secundarios a la lesión encefálica, y la producción de lesiones en el encéfalo.
2. Describa la cirugía estereotáxica.
3. Describa los métodos de investigación destinados a preservar, cortar y teñir el encéfalo, y a estudiar sus partes e interconexiones.
4. Describa los métodos de investigación dirigidos a detectar axones aferentes y eferentes, y estudiar el encéfalo humano *in vivo*.
5. Explique cómo se mide y registra la actividad neuronal del encéfalo, eléctrica y químicamente.
6. Describa la estimulación de la actividad neurona encefálica, química y eléctrica, y los efectos sobre la cor ducta de la estimulación encefálica eléctrica.
7. Plantee las técnicas de investigación dirigidas a identificar factores genéticos que podrían influir en la conducta.

booksmedicos.org

Visión

Sumario

■ **El estímulo**

■ **Anatomía del sistema visual**
Los ojos
Fotorreceptores
Conexiones entre los ojos y el cerebro
Resumen intermedio

■ **Codificación de la información visual en la retina**
Codificación de la luz y la oscuridad
Codificación del color
Resumen intermedio

■ **Análisis de la información visual: función de la corteza estriada**
Anatomía de la corteza estriada
Orientación y movimiento
Frecuencia espacial
Disparidad retiniana
Color
Organización modular de la corteza estriada
Resumen intermedio

■ **Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación**
Dos vías de análisis visual
Percepción del color
Percepción de la forma
Percepción del movimiento
Percepción de la localización espacial
Resumen intermedio

booksmedicos.org

El Dr. L., un joven neuropsicólogo, estaba exponiendo el caso de la Sra. R. a un grupo de estudiantes que estaban en el Departamento de Neurología como parte de la rotación que realizaban en el centro médico. El jefe del departamento les había mostrado varias imágenes de TAC de la Sra. R., y ahora el Dr. L. se dirigía a los estudiantes. Les explicó que el accidente cerebrovascular (ACV) de la Sra. R. no había afectado a su capacidad de hablar y de moverse, pero sí a su visión.

Una enfermera introdujo a la Sra. R. en la habitación y le ayudó a sentarse en un extremo de la mesa.

«¿Qué tal está usted, Sra. R.?», le preguntó el Dr. L.

«Me encuentro bien. He estado en casa 1 mes y he podido hacer todo lo que hacía antes de tener el ACV.»

«Bueno. ¿Qué tal va su vista?»

«Bien, pero siento decirle que todavía hay un problema.»

«¿Qué es lo que le parece a usted que le produce más dificultades?»

«Me parece que no puedo reconocer las cosas. Cuando estoy trabajando en la cocina, sé lo que es cada cosa mientras no se mueva nada. A veces mi marido intenta ayudarme cuando objetos de en medio y, entonces, ya no los veo.» Se rio. «Bueno, puedo verlos, pero ya no sé decir qué son.»

El Dr. L. sacó algunos objetos de una bolsa de papel y los colocó sobre la mesa, delante de ella.

«¿Podría decirme qué son estos objetos?», le preguntó.

«No», le contestó ella.

«Por favor, no los toque.»

La Sra. R. miró fijamente los objetos. «No, no puedo decirle con exactitud lo que son.»

El Dr. L. señaló uno de ellos, un reloj de pulsera, y le dijo: «Dígame qué ve aquí».

La Sra. R. lo miró pensativa, moviendo la cabeza de un lado a otro. «Bueno, veo algo redondo y tiene dos cosas unidas, una en la parte de arriba y la otra en la de abajo.» Continuaba mirándolo fijamente. «Hay algo dentro del círculo, creo, pero no puedo decir lo que es.»

«Cójalo.»

Lo hizo y poniendo una mueca dijo: «¡Ah, es un reloj de pulsera!». Entonces el Dr. L. le pidió que fuera cogiendo, uno a uno, el resto de los objetos, que identificó correctamente.

«¿También tiene usted problemas para reconocer a la gente?», le preguntó el Dr. L.

«¡Oh, sí!», contestó. «Mientras estaba en el hospital, mi marido y mi hijo vinieron a verme y no pude decir quién era quién hasta que mi marido dijo algo —entonces, pude saber de dónde procedía su voz—. Ahora me estoy ejercitando para reconocer a mi marido. Normalmente, puedo ver sus gafas y su calva, pero tengo que seguir practicando. He estado aturdida una temporada.» Se rio de nuevo. «Uno de nuestros vecinos, que también es calvo y usa gafas, estaba en nuestra casa con su mujer; habían venido a visitarnos. Yo creí que él era mi marido y le llamé "cariño"; al principio fue un poco embarazoso, pero todo el mundo lo entendió.»

«¿Cómo es para usted una cara?», le preguntó el Dr. L.

«Bueno, sé que es una cara porque, por lo general, puedo ver los ojos y están en la parte superior del cuerpo. Puedo distinguir un cuerpo bastante bien, por cómo se mueve». Se detuvo un momento. «¡Oh, se me olvidaba!, a veces puedo reconocer a la gente por su forma de moverse. Ya me entiende, puedo reconocer a los amigos por su forma de andar; aunque estén lejos puedo hacerlo. ¿Resulta gracioso, verdad? No puedo ver claramente la cara de la gente, pero puedo reconocerlos por cómo andan.»

El Dr. L. hizo unos movimientos con las manos. «¿Puede decirme qué significa lo que estoy haciendo?», le preguntó.

«Sí, está usted mezclando algo, como cuando se prepara la masa de un pastel.»

El Dr. imitó los gestos de darle vueltas a una llave, de escribir y de repartir las cartas de una baraja para jugar; la Sra. R. reconoció todos los gestos sin dificultad.

«¿Tiene problemas para leer?», le preguntó de nuevo el Dr. L.

«Bueno, un poco, pero no lo hago demasiado mal.»

El Dr. L. le dio una revista y ella empezó a leer un artículo en voz alta, dudando a veces, pero adecuadamente. «¿A qué se debe esto, Dr.», le preguntó, «que pueda ver bien las *palabras* pero tenga tantos problemas con las *cosas* y con las caras de las personas?».

Como se expuso en el Capítulo 3, el cerebro realiza dos funciones principales: controla el movimiento de los músculos, produciendo conductas útiles, y regula el medio interno del organismo. Para llevar a cabo ambas tareas, el cerebro tiene que estar informado de lo que sucede tanto en el ambiente externo como en el interior del organismo. Dicha información la reciben los sistemas sensitivos. Este capítulo se dedica a examinar cómo los órganos del sentido de la visión detectan cambios en el ambiente y cómo el cerebro interpreta las señales neurales que le llegan desde estos órganos.

booksmedicos.org

Recibimos información acerca del ambiente desde los **receptores sensitivos,** neuronas especializadas que detectan diversos sucesos físicos. (No deben confundirse los *receptores sensitivos* con los receptores de los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. Los receptores sensitivos son neuronas especializadas, mientras que los otros tipos de receptores son proteínas especializadas que se unen a ciertas moléculas.) Los estímulos inciden en los receptores y, mediante diversos procesos, alteran su potencial de membrana. Este proceso se conoce como **transducción sensitiva,** porque una serie de fenómenos sensitivos son *transducidos* («transformados») en cambios del potencial de membrana de la célula. Estos cambios eléctricos se denominan **potenciales receptores.** La mayoría de los receptores no tienen axón: una parte de la membrana de su soma establece sinapsis con las dendritas de otras neuronas. Los potenciales receptores modifican la liberación del neurotransmisor y así modifican el patrón de disparo de las neuronas con las que forman sinapsis. Finalmente, la información llega al cerebro.

Se suele decir que tenemos cinco sentidos: vista, oído, olfato, gusto y tacto. En realidad, tenemos más de cinco, pero incluso los expertos discrepan acerca de cómo delimitar las diversas categorías. Está claro que debería añadirse el sentido vestibular: además de aportarnos información auditiva, el oído interno nos proporciona información sobre la orientación y los movimientos de la cabeza. El sentido del tacto (o más exactamente, la *somatestesia*) detecta cambios de presión, calor, frío, vibraciones, posición de las extremidades y varios tipos de percances diferentes que dañan los tejidos (esto es, que producen dolor). Todo el mundo admite que podemos detectar estos estímulos; la cuestión es si podría asegurarse que son detectados por sentidos independientes.

En este capítulo se analiza la visión, la modalidad sensitiva más estudiada por psicólogos, anatomistas y fisiólogos. Una de las razones por la que recibe tanta atención es la fascinante complejidad del órgano sensitivo de la visión y la comparativamente amplia proporción del cerebro que se dedica al análisis de la información visual: un 20 % de la corteza cerebral interviene directamente en el análisis de la información visual (Wandell, Dumolin y Brewer, 2007). Otra razón, seguramente, es el hecho de que la visión sea tan importante para nosotros como individuos. La fascinación natural ante tan rica fuente de información sobre el mundo nos lleva a preguntarnos cómo opera esta modalidad sensitiva. En el Capítulo 7 se tratan las otras modalidades sensoriales: la audición, los sentidos vestibulares, los somatosentidos, el gusto y el olfato.

El estímulo

Como todos sabemos, nuestros ojos detectan la presencia de luz. Para los seres humanos, la luz es una estrecha banda del espectro de radiación electromagnética. Así, podemos ver los valores de longitud de onda comprendidos entre 380 y 760 nm (un nanómetro es la milmillonésima parte de un metro) de esta radiación (véase la ***Figura 6.1***). Otras especies animales pueden detectar diferentes rangos de la radiación electromagnética. Por ejemplo, las abejas pueden detectar diferencias en la radiación ultravioleta reflejada por las flores que a nosotros nos parecen blancas. El rango de longitudes de onda que llamamos *luz* no es cualitativamente diferente del resto del espectro electromagnético, es simplemente la parte de ese continuo espectral que podemos ver los seres humanos.

El color de luz que se percibe está determinado por tres dimensiones: *tono, saturación* y *luminosidad*. La luz viaja a una velocidad constante de aproximadamente 300.000 km/s. Si la frecuencia de oscilación de la onda varía, la distancia entre los picos de la onda variará del

receptor sensitivo Neurona especializada en detectar una categoría determinada de fenómenos físicos.

transducción sensitiva Proceso por el que los estímulos sensoriales se transducen o convierten en potenciales de receptor, lentos y graduados.

potencial de receptor Potencial eléctrico graduado, lento, que se produce en las células receptoras en respuesta a estímulos físicos.

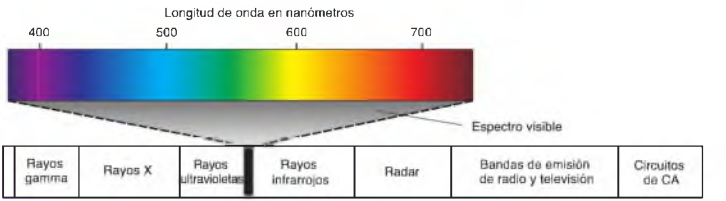


FIGURA 6.1 El espectro electromagnético

booksmedicos.org

mismo modo, pero a la inversa, de modo que las oscilaciones más lentas acarrean longitudes de onda más largas, y las oscilaciones más rápidas, longitudes de onda más cortas. Por tanto, la longitud de onda determina la primera de las tres dimensiones perceptivas de la luz: el **tono.** El espectro de luz visible manifiesta la gama de tonos que nuestros ojos pueden detectar.

La luz también puede variar de intensidad, lo que corresponde a su segunda dimensión perceptiva: la **luminosidad** (o brillo). Así, si aumenta la intensidad de la radiación electromagnética, también aumenta la luminosidad que se manifiesta. La tercera dimensión, la **saturación,** se refiere a la pureza relativa de la luz que se está percibiendo. Si toda la radiación es de una longitud de onda determinada, el color que se percibe es puro o completamente saturado. Por el contrario, si la radiación contiene todas las longitudes de onda, no produce sensación de tono —parece blanco—. Los colores con una cantidad intermedia de saturación están compuestos por una mezcla diferente de longitudes de ondas. En la Figura 6.2 se presentan algunas muestras de colores, todos del mismo tono, pero con diferentes niveles de luminosidad y saturación.

Anatomía del sistema visual

Para que un individuo pueda ver, una imagen ha de estar enfocada en la retina, la capa interna del ojo. Esta imagen provoca cambios en la actividad eléctrica de millones de neuronas de la retina, lo que provoca que se envíen mensajes a través del nervio óptico al resto del cerebro. (Decimos «al resto» porque la retina es, en realidad, una parte del cerebro. Esta y el nervio óptico forman parte del sistema nervioso central, no del periférico.) En este apartado se describen la anatomía del ojo, los fotorreceptores de la retina que detectan la presencia de luz, y las conexiones entre la retina y el cerebro.

FIGURA 6.2 Saturación y luminosidad
Ejemplos de colores en los que predomina la misma longitud de onda (tonalidad), pero difieren en nivel de saturación o de luminosidad.

Los ojos

Los ojos están suspendidos en las *órbitas*, que son cavidades óseas en la zona anterior del cráneo. Se mantienen en su lugar y se mueven mediante seis músculos extraoculares, que están unidos a la cubierta externa del globo ocular, rígida y blanca, llamada *esclerótica* (véase la ***Figura 6.3***). Normalmente, no podemos mirar la parte posterior de nuestros globos oculares y ver estos músculos, porque la zona de unión queda oculta por la membrana *conjuntiva*. Esta membrana mucosa recubre el interior del párpado y se pliega hacia atrás para unirse al globo ocular (lo que impide que una lente de contacto que se ha deslizado en la córnea «se caiga detrás del ojo»). En la Figura 6.4 se ilustra la anatomía del ojo (véase la ***Figura 6.4***).

Los ojos realizan tres tipos de movimientos: movimientos de convergencia, movimientos sacádicos y movimientos de búsqueda. Los **movimientos de convergencia** son movimientos conjugados que mantienen ambos ojos fijados en el mismo objetivo —o, más exactamente, mantienen la imagen del objeto que se está mirando en la parte correspondiente de ambas retinas—. Si ponemos

▷ **tono** Una de las dimensiones de la percepción del color; la longitud de onda predominante.
▷ **luminosidad** Una de las dimensiones de la percepción del color; la intensidad.
▷ **saturación** Una de las dimensiones de la percepción del color; la pureza.
▷ **movimientos de convergencia** Movimientos conjugados de los ojos que aseguran que la imagen de un objeto se proyecte en la misma zona de ambas retinas.

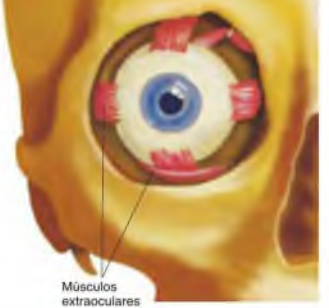


FIGURA 6.3 Músculos extraoculares, con los que se mueven los ojos

booksmedicos.org

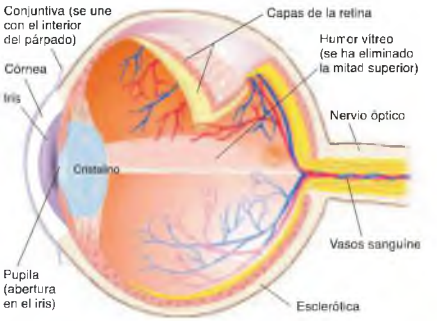


FIGURA 6.4 El ojo humano

un dedo frente a la cara, lo miramos y luego lo vamos acercando a la cara, los ojos harán movimientos de convergencia hacia la nariz. Si miramos entonces un objeto en el otro lado de la habitación, los ojos girarán hacia la zona externa y veremos dos imágenes borrosas del dedo.

Cuando examinamos una escena enfrente de nosotros, la mirada no recorre lenta y continuamente todos sus elementos. En lugar de ello, los ojos hacen discontinuos **movimientos sacádicos** —la mirada pasa bruscamente de un punto a otro— («sacudida ocular» procede del término francés *saccade*). Al leer una línea de este libro, los ojos se detienen varias veces, moviéndose muy rápidamente entre una parada y otra. No se puede controlar conscientemente la velocidad del movimiento entre las paradas, en cada *sacudida ocular* los ojos se mueven todo lo rápido que les es posible. Solo haciendo **movimientos de búsqueda** —por ejemplo, mirando el dedo mientras lo movemos— podemos lograr que los ojos se muevan más lentamente.

La capa externa blanquecina de la mayor parte del ojo, la esclerótica, es opaca y no permite la entrada de luz. Sin embargo, en la parte anterior del ojo, la capa externa —la córnea— es transparente. La cantidad de luz que penetra es regulada por el tamaño de la pupila, que es una abertura en el iris, el anillo pigmentado de músculos que se sitúa detrás de la córnea. El cristalino, situado justo detrás del iris, se compone de una serie de capas transparentes como las de una cebolla. Su forma puede modificarse por la contracción de los *músculos ciliares*. Estos cambios de forma del cristalino permiten que el ojo enfoque imágenes de objetos próximos o alejados en la retina —proceso llamado **acomodación**—.

Después de pasar a través del cristalino, la luz atraviesa la mayor parte del ojo, que contiene el *humor vítreo* («líquido vidrioso»), una sustancia transparente y gelatinosa. Tras haber atravesado el humor vítreo, la luz incide en la **retina**, el revestimiento interno de la parte posterior del ojo, donde se encuentran las células receptoras, los **bastones** y los **conos** (llamados así por su forma), denominados, en conjunto, **fotorreceptores**.

La retina humana contiene aproximadamente 120 millones de bastones y seis millones de conos, que, aunque son mucho menos numerosos que los bastones, nos aportan la mayor parte de la información visual sobre el entorno. En concreto, los conos son los responsables de la visión diurna, nos proporcionan información sobre pequeños detalles del entorno y, por lo tanto, son la fuente de la visión más aguda, o *agudeza* visual (del latín *acus*, que significa «aguja»). La **fóvea,** o región central de la retina, que media la visión más aguda, solo contiene conos, que son también los responsables de la visión del color —la capacidad de discriminar luces de diferente longitud de

movimientos sacádicos Movimientos bruscos y rápidos de los ojos que se emplean para explorar la escena visual.

movimientos de búsqueda Movimientos que hacen los ojos para mantener proyectada en la fóvea la imagen de un objeto en movimiento.

acomodación Cambios en el grosor del cristalino efectuados por los músculos ciliares, que enfocan en la retina imágenes de objetos cercanos o lejanos.

retina Tejido nervioso y células fotorreceptoras que se localizan en la superficie interna de la parte posterior del ojo.

bastón Uno de los tipos de células receptoras de la retina. Sensible a niveles bajos de intensidad luminosa.

▷ **cono** Uno de los tipos de células receptoras de la retina. Responde preferentemente a una de las tres diferentes longitudes de onda de la luz y, por lo tanto, codifica la visión de color.

fotorreceptor Conjunto de células receptoras de la retina. Convierte la energía luminosa en potenciales eléctricos.

▷ **fóvea** Región de la retina responsable de la máxima agudeza visual en aves y mamíferos superiores. Los conos sensibles al color son el único tipo de receptor que hay en la fóvea.

booksmedicos.org

onda—. Aunque los bastones no detectan diferencias de color y aportan una visión con escasa agudeza, son más sensibles a la luz, por lo que en un entorno poco iluminado utilizamos la visión mediada por los bastones. Así pues, con poca iluminación somos ciegos al color y carecemos de la visión mediada por la fóvea (véase la ***Tabla 6.1***).

Otra estructura de la retina es la **papila óptica**, donde los axones que transmiten la información visual se reúnen y salen del ojo, formando el nervio óptico. La papila óptica produce un *punto ciego,* ya que allí no hay receptores. Normalmente no percibimos nuestro punto ciego, pero se puede demostrar que existe. Si el lector no ha localizado el suyo, quizá quiera intentar hacer la prueba que se describe en la ***Figura 6.5.***

Un examen más minucioso de la retina pone de manifiesto que está formada por varias capas de cuerpos celulares neuronales, sus axones y dendritas, y por fotorreceptores. La Figura 6.6 ilustra una sección transversal de la retina de un primate, que se divide en tres capas principales: la capa de fotorreceptores, la de células bipolares y la de células ganglionares. Obsérvese que los fotorreceptores se sitúan en el *fondo* de la retina: la luz tiene que atravesar las capas que los recubren para llegar hasta ellos. Afortunadamente, estas capas son transparentes (véase la ***Figura 6.6***).

Los fotorreceptores establecen sinapsis con las **células bipolares,** neuronas cuyas dos prolongaciones conectan la capa más profunda y la más superficial de la retina. A su vez, estas neuronas conectan con las **células ganglionares,** neuronas cuyos axones discurren a través del nervio óptico (el segundo par craneal) y transfieren la información visual al resto del cerebro. Además, la retina contiene **células horizontales** y **células amacrinas.** Ambas transmiten la información en una dirección paralela a la superficie de la retina, y así combinan mensajes de fotorreceptores adyacentes (vuelva a observar la ***Figura 6.6***).

▷ **papila óptica** Zona de la retina donde se produce la salida de los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico. Esta zona constituye el punto ciego.
▷ **célula bipolar** Neurona bipolar localizada en la capa intermedia de la retina. Transmite la información desde los fotorreceptores hasta las células ganglionares.
▷ **célula ganglionar** Neurona localizada en la retina que recibe información visual de las células bipolares. Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico.
▷ **célula horizontal** Neurona de la retina que conecta entre sí fotorreceptores vecinos y dendritas de las células bipolares.
▷ **célula amacrina** Neurona retiniana que conecta entre sí células ganglionares adyacentes y axones de las células bipolares.

www.medilibros.com

TABLA 6.1 Localización y características de respuesta de los fotorreceptores

Objetivo del método	Método
Predominan en la zona central de la retina; se localizan en la fóvea	Predominan en la zona periférica de la retina; no existen en la fóvea
Sensibles a niveles moderados-altos de iluminación	Sensibles a niveles bajos de iluminación
Proporcionan información relativa al tono	Proporcionan solo información monocromática
Proporcionan una agudeza visual excelente	Proporcionan escasa agudeza visual

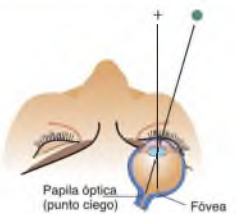


FIGURA 6.5 Prueba para localizar el punto ciego
Con el ojo izquierdo cerrado, mire la cruz con el ojo derecho y mueva la hoja acercándosela y alejándosela. Cuando esté a unos 20 cm de distancia de su cara, el círculo verde desaparecerá debido a que su imagen se proyecta en el punto ciego de su ojo derecho.

booksmedicos.org

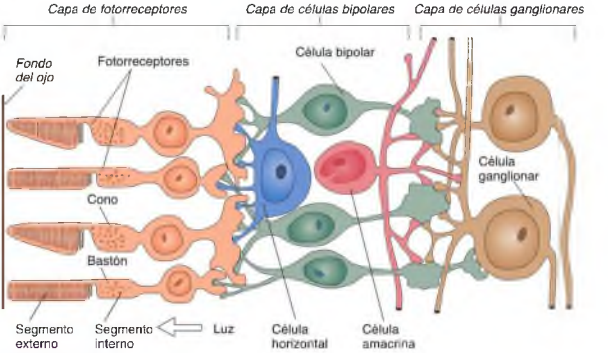


FIGURA 6.6 Detalles de los circuitos retinianos

(Adaptado de Dowling, J. E., and Boycott, B. B. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1966, 166, 80-111.)

La retina de los primates contiene aproximadamente 55 tipos diferentes de neuronas: un tipo de bastón, tres tipos de conos, dos tipos de células horizontales, 10 tipos de células bipolares, de 24 a 29 tipos de células amacrinas, y de 10 a 15 tipos de células ganglionares (Masland, 2001).

Fotorreceptores

En la Figura 6.7 se muestra el dibujo de dos bastones y de un cono. Observe que cada fotorreceptor está formado por un segmento externo, conectado por un cilio a un segmento interno que contiene el núcleo (véase la *Figura 6.7*). El segmento externo contiene varios cientos de **laminillas** *(lamellae)*, o finos discos de membrana (*lamella* es el diminutivo de *lamina*, «capa fina»).

Consideremos la naturaleza de la transducción de la información visual. La primera etapa en la cadena de acontecimientos que lleva a la percepción visual implica a una sustancia química especial, llamada fotopigmento. Los **fotopigmentos** son moléculas especiales encajadas en la membrana de las laminillas, de las que un bastón humano contiene aproximadamente 10 millones. Las moléculas constan de dos componentes: una **opsina** (una proteína) y **retineno**—*retinal*— (un lípido). Hay varios tipos de opsinas; por ejemplo, el fotopigmento de los bastones del ser humano, la **rodopsina,** que está formado por la *opsina de los bastones* más retineno (*rod* se refiere al término griego *rhodon*: «rosa». Antes de ser blanqueada por acción de la luz, la rodopsina tiene un color rosa purpúreo). El retineno se sintetiza a partir de la vitamina A; esto explica que se diga que las zanahorias, ricas en esta vitamina, son buenas para la vista.

Cuando se expone a la luz una molécula de rodopsina, se escinde en sus dos componentes: la opsina del bastón y el retineno. Entonces, la opsina del bastón

▷ **laminilla** Capa de membrana que contiene fotopigmentos. Se encuentra en los conos y bastones de la retina.
▷ **fotopigmento** Pigmento proteico ligado al retineno, una sustancia derivada de la vitamina A. Responsable de la transducción de la información visual.
▷ **opsina** Tipo de proteína que, junto con el retineno, constituye los fotopigmentos.
▷ **retineno** Sustancia química sintetizada a partir de la vitamina A. Se une a una opsina para formar un fotopigmento.
▷ **rodopsina** Opsina que se encuentra en los bastones.

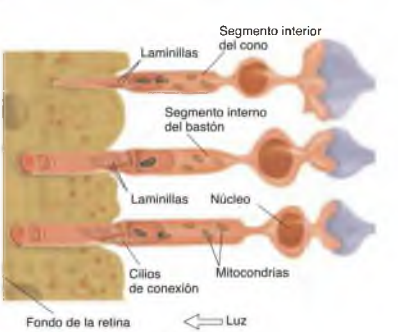


FIGURA 6.7 Fotorreceptores

booksmedicos.org

cambia su color rosado por un amarillo pálido, de ahí que se diga que la luz *blanquea* el fotopigmento. Esta escisión del fotopigmento provoca el potencial de receptor: la hiperpolarización de la membrana del fotorreceptor.

En la retina de los vertebrados, los fotorreceptores aportan *inputs* (aferencias) tanto a las células bipolares como a las horizontales. La Figura 6.8 muestra el sistema de circuitos neurales desde un fotorreceptor a una célula ganglionar, un sistema que está muy simplificado, ya que en él se omiten las células horizontales y las amacrinas. Los dos primeros tipos de células del circuito —fotorreceptores y bipolares— no producen potenciales de acción, sino que su liberación de neurotransmisor (el glutamato) está regulada por el valor de su potencial de membrana: las despolarizaciones aumentan la liberación de neurotransmisor y las hiperpolarizaciones la disminuyen. Dentro de los círculos se indica lo que se vería en la pantalla de un osciloscopio al registrar los cambios del potencial de membrana de la célula en respuesta a un punto de luz que ilumina al fotorreceptor.

En el círculo de la izquierda se representa el efecto hiperpolarizante de la luz sobre la membrana de un fotorreceptor. En condiciones de oscuridad, los fotorreceptores liberan constantemente su neurotransmisor, pero, cuando la luz incide en las moléculas del fotopigmento, la hiperpolarización subsiguiente reduce la cantidad de neurotransmisor que libera el fotorreceptor. Puesto que el neurotransmisor normalmente hiperpolariza las dendritas de las células bipolares, la *reducción* de su liberación hace que la membrana de la célula bipolar se *despolarice*. Así pues, la luz hiperpolariza el fotorreceptor y despolariza la célula bipolar (véase la ***Figura 6.8***). La despolarización de la célula bipolar provoca que esta libere más cantidad de neurotransmisor, lo cual despolariza la membrana de la célula ganglionar y eleva su frecuencia de disparo. Por lo tanto, la luz que incide en el fotorreceptor activa a la célula ganglionar y aumenta la frecuencia de disparo de su axón.

El circuito que se representa en la Figura 6.8 muestra una célula ganglionar cuya frecuencia de disparo aumenta en respuesta a la luz. Como veremos, otras células ganglionares *disminuyen* su frecuencia de disparo en respuesta a la luz. Estas neuronas están conectadas con células bipolares que forman distintos tipos de sinapsis con los fotorreceptores. La función de estos dos tipos de circuitos se estudia en un apartado posterior: «Codificación de la información visual en la retina».

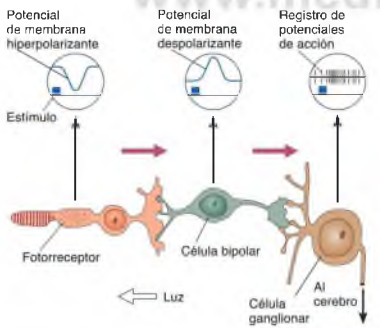


FIGURA 6.8 Circuito neural de la retina

La luz que incide en un fotorreceptor produce una hiperpolarización, de modo que el fotorreceptor libera *menos* cantidad de neurotransmisor. Como el neurotransmisor normalmente hiperpolariza la membrana de la célula bipolar, la disminución produce una *despolarización*. Esta hace que la célula bipolar libere *más cantidad* de neurotransmisor, lo cual activa a la célula ganglionar.

(Adaptado de Dowling, J. E., in *The Neurosciences: Fourth Study Program*, edited by F. O. Schmitt and F. G. Worden. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1979.)

Conexiones entre los ojos y el cerebro

Los axones de las células ganglionares de la retina llevan la información al resto del encéfalo: ascienden a través del nervio óptico y alcanzan el **núcleo geniculado lateral dorsal (NGL)** del tálamo, núcleo que recibe su nombre por su parecido con una rodilla doblada (*genu*, en latín, significa «rodilla»). Está formado por seis capas de neuronas, y cada capa recibe aferencias solamente de uno de los ojos. Las neuronas de las dos capas internas tienen los somas celulares más grandes que los de las neuronas de las cuatro capas externas. Por esto, a las dos capas internas se les llama **capas magnocelulares,** y a las cuatro externas, **capas parvocelulares** (*parvo* hace referencia al pequeño tamaño de las células). Un tercer grupo de neuronas constituye las **subcapas**

▷ **núcleo geniculado lateral dorsal (NGL)** Grupo de somas celulares que se localizan en el núcleo geniculado lateral del tálamo. Reciben información desde la retina y la proyectan a la corteza visual primaria.

▷ **capa magnocelular** Una de las dos capas neuronales internas del núcleo geniculado lateral dorsal. Transmite a la corteza visual primaria la información necesaria para percibir la forma, el movimiento, la profundidad y pequeñas diferencias de luminosidad.

▷ **capa parvocelular** Una de las cuatro capas neuronales externas del núcleo geniculado lateral dorsal. Transmite a la corteza visual primaria la información necesaria para la percepción del color y los pequeños detalles.

www.medilibros.com

booksmedicos.org

coniocelulares, que se encuentran en la región ventral de cada capa parvocelular y magnocelular (*konis* es el término griego que significa «polvo»). Como veremos más adelante, estos tres tipos de capas pertenecen a sistemas diferentes, que se encargan del análisis de distintos tipos de información visual. Cada sistema recibe *inputs* de distintos tipos de células ganglionares retinianas (véase la ***Figura 6.9***).

Las neuronas del NGL envían sus axones a través de las llamadas *radiaciones ópticas* a la corteza visual primaria —la región que rodea a la **cisura calcarina** (*calcarina* significa «con forma de espuela»), una cisura horizontal localizada en la zona medial del lóbulo occipital posterior—. Frecuentemente se llama a la corteza visual primaria **corteza estriada,** debido a que tiene una capa de células que se tiñen de oscuro (apariencia de *estrías*) (véase la ***Figura 6.10***).

En la Figura 6.11 se presenta una vista esquemática de una sección horizontal del cerebro humano. Los nervios ópticos convergen en la base del cerebro formando el **quiasma óptico,** que tiene forma de X (*khiasma* es un término griego que significa «cruce»). En ese punto, los axones que proceden de las células ganglionares de la mitad interna de cada retina (la zona nasal) cruzan a través del quiasma y ascienden al NGL del lado contrario del cerebro, mientras que los axones de la mitad externa de la retina (la zona temporal) permanecen en el mismo lado del cerebro (véase la ***Figura 6.11***). El cristalino invierte la imagen que se proyecta en la retina (e igualmente invierte derecha e izquierda). De este modo, ya que los axones procedentes de las mitades nasales de la retina cruzan al lado opuesto del cerebro, cada hemisferio recibe información de la mitad contralateral (el lado opuesto) de la escena visual. Es decir, si una persona mira hacia el frente, el hemisferio derecho recibe

▷ **subcapa coniocelular** Una de las subcapas neuronales del núcleo geniculado lateral dorsal, que se localiza ventralmente a cada una de las capas magnocelulares y parvocelulares. Transmite información desde los conos que responden a las longitudes de onda cortas («azules») a la corteza visual primaria.
▷ **cisura calcarina** Cisura horizontal en la superficie interna de la corteza cerebral posterior. Sede de la corteza visual primaria.
▷ **corteza estriada** Corteza visual primaria.
▷ **quiasma óptico** Entrecruzamiento de axones de los nervios ópticos localizado en la cara basal del cerebro, justo delante de la hipófisis.

www.medilibros.com

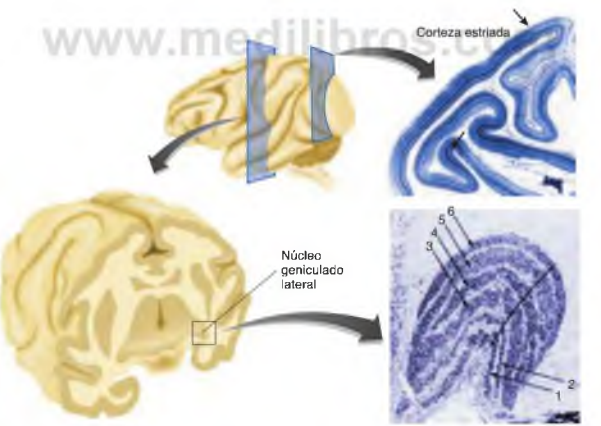


FIGURA 6.9 Núcleo geniculado lateral

Microfotografía de una sección a través del núcleo geniculado lateral derecho del macaco de la India (teñida con violeta de cresilo). Las capas 1, 4 y 6 reciben aferencias del ojo contralateral (izquierdo), mientras que las capas 2, 3 y 5 reciben aferencias del ojo ipsilateral (derecho). Las capas 1 y 2 son las magnocelulares, las capas 3 a 6 son las parvocelulares. Las subcapas coniocelulares se localizan ventralmente a cada una de las capas parvocelulares y magnocelulares. Los campos receptores de las seis capas principales se alinean de modo casi perfecto para el registro: las células localizadas a lo largo de la línea de la flecha sin números tienen campos receptores centrados en el mismo punto.

(Microfotografía de Hubel, D. H., Wiesel, T. N., and Le Vay, S. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, B, 1977, 278, 131-163. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

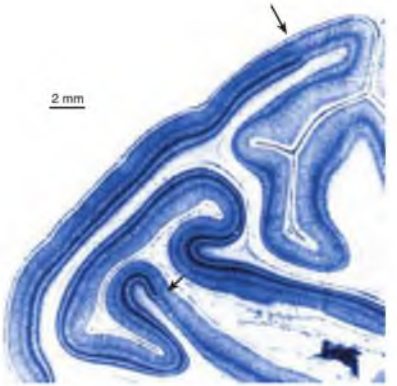


FIGURA 6.10 Corteza estriada

Esta microfotografía muestra una sección transversal a través de la corteza estriada de un macaco de la India. La extensión de la corteza estriada se delimita con flechas.

(Tomado de Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1977, 198, 1-59. Reproducido con autorización.)

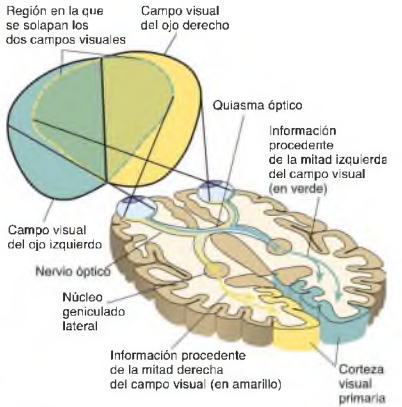


FIGURA 6.11 Vía visual primaria

información de la mitad izquierda del campo visual y el hemisferio izquierdo de la mitad derecha. *No* es, por tanto, correcto decir que cada hemisferio recibe tan solo información visual del ojo contralateral (véase la ***Figura 6.11***).

Además de la vía principal retinogeniculocortical, las fibras de la retina pueden seguir otras vías. Por ejemplo, una vía que finaliza en el hipotálamo sincroniza los ciclos de actividad del animal con el ritmo día-noche de 24 horas. (Este sistema se estudiará en el Capítulo 9.) Otras vías, especialmente las que finalizan en el *tectum* óptico y en los núcleos pretectales, coordinan los movimientos oculares, controlan los músculos del iris (por lo tanto, el tamaño de la pupila) y los músculos ciliares (que controlan el cristalino), y participan en dirigir la atención hacia los movimientos repentinos que aparecen en la periferia de nuestro campo visual.

RESUMEN INTERMEDIO

El estímulo y la anatomía del sistema visual

La luz está formada por radiación electromagnética, similar a las ondas de radio, pero con una frecuencia y longitud de onda diferentes. El color puede variar en tres dimensiones perceptivas: tono, luminosidad y saturación, que corresponden a las dimensiones físicas de longitud de onda, intensidad y pureza relativa.

Los fotorreceptores de la retina —los conos y los bastones— detectan la luz. Los músculos mueven los ojos de modo que la imagen de cada parte concreta del entorno recaiga sobre la retina. La acomodación se produce gracias a los músculos ciliares, que cambian la forma del cristalino. Los fotorreceptores se comunican a través de sinapsis con las células bipolares, que, a su vez, establecen sinapsis con las células ganglionares. Además, las células horizontales y las amacrinas combinan mensajes de los fotorreceptores adyacentes.

Cuando la luz incide en una molécula de fotopigmento de un fotorreceptor, la molécula de retineno y la de opsina se escinden, escisión que hiperpolariza la membrana del fotorreceptor. Como

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

resultado, la frecuencia de disparo de la célula ganglionar se modifica, señalando la detección de luz.

La información visual procedente de la retina llega a la corteza estriada que rodea a la cisura calcarina después de hacer relevo sináptico en las capas magnocelulares, parvocelulares y coniocelulares del NGL. También reciben información visual otras regiones del encéfalo, entre ellas el hipotálamo y el *tectum*. Estas regiones contribuyen a regular la actividad durante el ciclo día-noche, coordinan los movimientos de los ojos y de la cabeza, controlan la atención a los estímulos visuales y regulan el tamaño de la pupila.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

A las personas que intentan ver luces débiles y distantes por la noche se les suele aconsejar que miren justo al lado del lugar donde esperan ver dichas luces. ¿Puede explicar el porqué de este consejo?

Codificación de la información visual en la retina

En este apartado se describe cómo las células de la retina codifican la información que reciben de los fotorreceptores.

Codificación de la luz y la oscuridad

Uno de los métodos más importantes para estudiar la fisiología del sistema visual es la utilización de microelectrodos para registrar la respuesta eléctrica de una única neurona. Tal como hemos visto en el apartado previo, algunas células ganglionares aumentan su respuesta, se activan, cuando la luz incide en los fotorreceptores con los que se conecta. El **campo receptor** de una neurona del sistema visual es la parte del campo visual que «ve» una neurona determinada —es decir, el lugar en el cual ha de localizarse un estímulo visual para producir una respuesta en dicha neurona—. Obviamente, la localización del campo receptor de una neurona determinada depende de la localización de los fotorreceptores que le aportan información visual. Si una neurona recibe información de fotorreceptores localizados en la fóvea, su campo receptor estará en el punto de fijación —el punto donde está mirando el ojo—. Si la recibe de los fotorreceptores situados en la periferia de la retina, su campo receptor estará localizado fuera de él, a un lado.

En la periferia de la retina, muchos receptores individuales convergen en una única neurona ganglionar, llevando así la información de un área relativamente amplia de la retina —y, por lo tanto, de un área relativamente amplia del campo visual—. Sin embargo, la fóvea contiene aproximadamente la misma cantidad de células ganglionares y de conos. Esta relación receptor-axón explica el hecho de que nuestra visión mediante la fóvea (visión central) sea muy aguda, pero que la visión periférica sea mucho menos precisa (véase la ***Figura 6.12***).

Hace más de 70 años, Hartline (1938) descubrió que en la retina de la rana hay tres tipos de células ganglionares: las células ON (o de centro conectado), que responden con una salva de disparos excitadores cuando se ilumina la retina; las células OFF (o de centro desconectado), que responden cuando cesa la iluminación, y las células ON/OFF, que responden brevemente cuando se enciende la luz y de nuevo cuando se apaga. Kuffler (1952, 1953), registrando las respuestas de las neuronas ganglionares de la retina del gato, averiguó que su campo receptor está formado por una zona central más

campo receptor Parte del campo visual en la que la presentación de un estímulo visual llega a producir una modificación de la frecuencia de disparo de una determinada neurona.

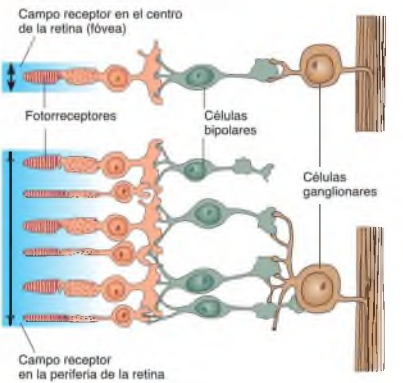


FIGURA 6.12 Agudeza foveal comparada con agudeza periférica
Las células ganglionares de la fóvea reciben aferencias de una cantidad menor de fotorreceptores que las de la periferia, de ahí que aporten mayor agudeza visual.

booksmedicos.org

o menos circular, rodeada por un anillo. La estimulación del centro o de la periferia del campo receptor tiene efectos opuestos: las células ON se activan cuando la luz cae en la parte central de su campo receptor *(centro)* y se inhiben cuando cae en la parte circundante *(periferia),* mientras que las células OFF responden del modo contrario y las células ganglionares ON/OFF se activan brevemente cuando se inicia o se interrumpe la iluminación. En primates, estas células ganglionares ON/OFF proyectan sus axones principalmente al tubérculo cuadrigémino superior, que se relaciona fundamentalmente con los reflejos visuales en respuesta a un movimiento o a la aparición repentina de un estímulo (Schiller y Malpeli, 1977). Por lo tanto, no parece que estas células participen directamente en la percepción de la forma (véase la ***Figura 6.13***).

En la Figura 6.13 se ilustra también el efecto rebote que se produce cuando la luz vuelve a apagarse. Las neuronas cuya descarga se inhibe mientras la luz está encendida tendrán una breve salva de descargas cuando la luz se apaga. Por el contrario, las neuronas cuya descarga aumenta mostrarán un breve periodo de inhibición cuando se apaga la luz (vuelva a observar la ***Figura 6.13***).

Las dos categorías principales de células ganglionares (ON y OFF) y la organización de su campo receptor en centro y periferia de respuesta antagónica proporcionan una valiosa información al resto del sistema visual. Consideremos, en primer lugar, los dos tipos de células ganglionares. Como señala Schiller (1992), las células ganglionares descargan normalmente con una frecuencia relativamente baja, por lo que, cuando el nivel de iluminación del centro de su campo receptor aumenta o disminuye (p. ej., cuando un objeto se mueve o el ojo hace un movimiento sacádico), señalan el cambio. En concreto, las células ON señalan aumentos y las células OFF señalan disminuciones, pero ambas lo hacen aumentando su frecuencia de descarga. Un sistema semejante resulta particularmente eficaz. En teoría, un solo tipo de célula ganglionar podría descargar con una frecuencia intermedia y señalar cambios en el nivel de iluminación, aumentando o disminuyendo su frecuencia de descarga. Sin embargo, en este caso, el promedio de frecuencia de descarga del millón de axones de cada nervio óptico tendría que ser mucho más alto.

Varios estudios han demostrado que, en efecto, las células ON y las OFF señalan diferentes clases de información. Schiller, Sandell y Maunsell (1986) inyectaron a monos una sustancia que bloquea selectivamente la transmisión sináptica de las células bipolares ON, y hallaron que los animales tenían dificultades para detectar puntos de luz más luminosos que el fondo, pero no para detectar puntos que fueran ligeramente más oscuros que este. Por su parte, Dolan y Schiller (1989) encontraron que una inyección de esta sustancia bloquea por completo la visión en condiciones de iluminación muy débil, visión que normalmente es mediada por los bastones. Por lo tanto, las células bipolares de los bastones han de ser todas de tipo ON. (Si reflexionamos sobre ello, esta disposición tiene sentido: con iluminación muy débil es más fácil ver objetos brillantes sobre un fondo oscuro que objetos oscuros sobre un fondo brillante.)

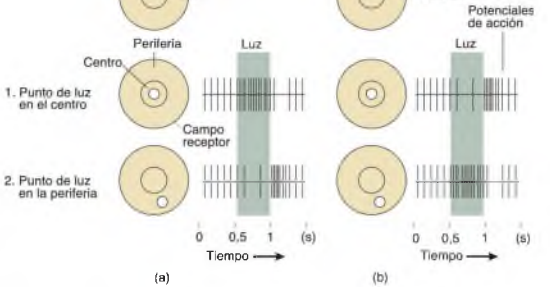


FIGURA 6.13 Células ganglionares ON y OFF

Respuestas de las células ganglionares ON y OFF a estímulos presentados en el centro o la periferia del campo receptor.

(Adaptado de Kuffler, S. W. *Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology,* 1952, 17, 281-292.)

booksmedicos.org

La segunda característica de los campos receptores de las células ganglionares —su organización en centro-periferia— mejora nuestra capacidad de detectar los bordes o contornos de los objetos, incluso cuando hay poco contraste entre el objeto y el fondo. Este fenómeno se ilustra en la Figura 6.14, en la que se ven seis cuadrados grises, ordenados según su luminosidad. El lado derecho de cada cuadrado parece más luminoso que el lado izquierdo, lo que hace que resalten los bordes o límites entre los cuadrados. Pero estos bordes realzados no existen en la ilustración: los añade nuestro sistema visual debido a la organización centro-periferia del campo receptor de las células ganglionares de la retina (véase la ***Figura 6.14***).

La Figura 6.15 explica cómo se produce este fenómeno. Pueden verse el centro y la periferia de los campos receptores de varias células ganglionares. (Para ser exactos, estos campos receptores deberían superponerse, pero una disposición simplificada es más fácil de entender. También por simplificar, en este ejemplo solo se incluyen células ON.) La imagen de la transición entre la región más luminosa y la más oscura se proyecta a través de algunos de estos campos receptores. Así, las células cuyo centro se sitúa en la región más luminosa, pero cuya periferia está, al menos en parte, en la región más oscura, tendrán la mayor frecuencia de disparo (véase la ***Figura 6.15***).

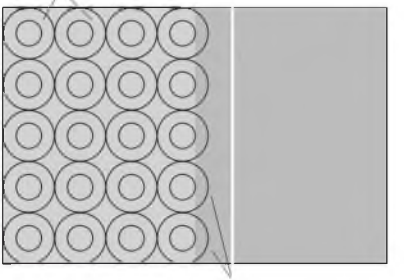


FIGURA 6.15 Bases neuronales del realce del contraste

Esta figura muestra una explicación esquemática del fenómeno presentado en la Figura 6.14. Solo se representan las células ON. La acción de las células OFF hace que el lado izquierdo del recuadro oscuro parezca más oscuro.

Codificación del color

Hasta ahora hemos estudiado las propiedades monocromáticas de las células ganglionares —es decir, su respuesta a la luz y a la oscuridad—. Pero, por supuesto, los objetos de nuestro entorno absorben selectivamente ciertas longitudes de onda de luz y reflejan otras, lo que, a nuestros ojos, les otorga colores diferentes. La retina de los seres humanos y de muchos primates no humanos contiene tres tipos diferentes de conos, lo que les proporciona (también a nosotros) la forma de visión de color más elaborada (Jacobs, 1996; Hunt y cols., 1998). A pesar de que la visión monocromática (en blanco y negro) es perfectamente adecuada para la mayoría de los fines, la visión de color proporcionó a nuestros antepasados primates la capacidad de distinguir la fruta madura de la verde e hizo más difícil a otros animales conseguir esconderse camuflándose (Mollon, 1989). De hecho, los fotopigmentos de los primates con sus tres tipos de conos parecen especialmente apropiados para distinguir frutas rojas y amarillas sobre un fondo de follaje verde (Regan y cols., 2001).

FIGURA 6.14 Realce del contraste

Aunque cada recuadro gris es igual de oscuro, el lado derecho de cada uno parece algo más claro y el izquierdo algo más oscuro. Este efecto parece deberse a la disposición centro-periferia con respuesta oponente de los campos receptores de las células ganglionares de la retina.

MEZCLA DE COLORES

A lo largo de bastantes años se han propuesto diversas teorías de la visión del color —mucho antes de que los datos fisiológicos permitieran validarlas o rebatirlas—. En 1802, Thomas Young, físico y médico británico, propuso que el ojo detecta diferentes colores porque contiene tres tipos de receptores, cada uno de ellos sensible a un único tono de color. Su teoría se denominó *teoriatricromática* (tres colores). La sugirió el hecho de que para un observador humano cualquier color puede reproducirse mezclando varias cantidades de tres colores, apropiadamente seleccionadas de distintos puntos del espectro.

Es de resaltar que la *mezcla de colores* es diferente de la *mezcla de pigmentos*. Así, si combinamos pigmentos amarillos y azules (como cuando mezclamos pinturas),

booksmedicos.org

la mezcla resultante es verde. En cambio, la mezcla de colores se refiere a la adición de dos o más fuentes de luz, de modo que, si proyectamos juntos un rayo de luz rojo y otro verde azulado sobre una pantalla blanca, lo que veremos será una luz amarilla, y si mezclamos luz amarilla y azul, obtendremos luz blanca. Cuando en una pantalla de televisión o un monitor de un ordenador en color aparece el blanco, en realidad se compone de puntos muy pequeños de luz roja, verde y azul (véase la ***Figura 6.16***).

Otro hecho de la percepción del color sugirió a un fisiólogo alemán, Ewald Hering (1905-1965), que los tonos podrían estar representados en el sistema visual como *colores oponentes:* rojo frente a verde y azul frente a amarillo. Quienes estudian la percepción del color han considerado desde hace tiempo el amarillo, el azul, el rojo y el verde como colores primarios —colores que al parecer son únicos y no resultado de la mezcla de otros colores—. (El blanco y el negro son también primarios, pero los percibimos como incoloros.) Todos los demás colores pueden describirse como mezclas de estos colores primarios. Pero el sistema tricromático no explica por qué el *amarillo* está incluido en este grupo —por qué se percibe como un color puro—. Además, parece ser que algunos colores se mezclan, mientras que otros no. Por ejemplo, se puede hablar de un verde azulado o de un verde amarillento, el naranja parece tener las características del rojo y del amarillo, y el morado se parece al rojo y al azul. Pero intentemos imaginar un verde rojizo o un amarillo azulado. Es imposible: estos colores parecen ser opuestos el uno al otro. De nuevo, estos hechos no pueden explicarse según la teoría tricromática. Como veremos en el apartado siguiente, el sistema visual se sirve de ambos procesos, el tricromático y el de colores oponentes, para codificar la información referente al color.

FOTORRECEPTORES: CODIFICACIÓN TRICROMÁTICA

Investigaciones fisiológicas de los fotorreceptores de la retina de los primates superiores han comprobado que Young estaba en lo cierto: tres tipos diferentes de fotorreceptores (tres tipos diferentes de conos) son responsables de la visión de color. Los investigadores han estudiado las características de absorción de cada tipo de fotorreceptor, determinando la cantidad de luz de diferente longitud de onda que absorben los fotopigmentos. Estas características las controla el tipo de opsina que contiene cada fotorreceptor: cada una de las diferentes opsinas absorbe más fácilmente una longitud de onda determinada. En la Figura 6.17 se representan las características de absorción de las cuatro clases de fotorreceptores de la retina humana: los bastones y los tres tipos de conos (véase la ***Figura 6.17***).

Los picos de sensibilidad de los tres tipos de conos corresponden aproximadamente a 420 nm (azul-violeta), 530 nm (verde) y 560 nm (amarillo-verde). En realidad, el pico de sensibilidad del tipo de cono que responde a longitudes de onda corta se sitúa, en el ojo ileso, en los 440 nm, ya que el cristalino absorbe algo de luz de longitud de onda corta. Para abreviar, a los conos que responden a longitudes de onda corta, media y larga se les llama, respectivamente, conos «azul», «verde» y «rojo».

Figura 6.16 Mezcla de color y mezcla de pinturas

Cuando se proyectan juntas una luz azul, otra roja y otra verde de la intensidad apropiada, el resultado es una luz blanca. Cuando se mezclan una pintura roja, otra azul y otra amarilla, el resultado es un gris oscuro.

booksmedicos.org

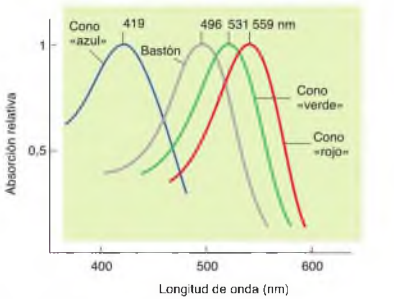


FIGURA 6.17 Absorción de la luz por bastones y conos
El gráfico muestra la absorción relativa de luces de distintas longitudes de onda por parte de los bastones y los tres tipos de conos de la retina humana.
(Basado en datos de Dartnall, Bowmaker, and Mollon, 1983.)

La evidencia sugiere que la primera opsina de los conos que evolucionó fue la más sensible a las longitudes de luz de onda larga. La evolución añadió a estos conos «rojo» los conos «azul», que proporcionan la limitada visión de colores que presenta la mayoría de los mamíferos (Haverkamp y cols., 2005). La visión tricromática del color que se observa en los seres humanos y en los simios del Viejo Mundo se hizo posible cuando el gen de la opsina «roja» se duplicó y una de las copias se transformó en el gen que dio lugar a la opsina «verde» (Solomon y Lennie, 2007). (Se recordará del Capítulo 3 que un factor importante en el desarrollo evolutivo es la duplicación genética, lo que permite al proceso de selección natural «experimentar» con mutaciones del gen extra. En este caso, se retuvo el gen de la opsina «roja» antigua y el nuevo gen de la opsina «verde» produjo una tercera categoría de conos sensibles al color.)

Las anomalías genéticas de la visión de color se deben a anomalías de uno o más de los tres tipos de conos (Wissinger y Sharpe, 1998; Nathans, 1999). Las dos primeras de estas anomalías que se describen aquí implican a genes del cromosoma X, de modo que, como los hombres solo tienen un cromosoma X, es mucho más probable que presenten este trastorno. (Es más probable que las mujeres tengan un gen normal en uno de sus dos cromosomas X, lo que compensa el defectuoso.) Las personas con **protanopía** («anomalía del primer color») confunden el rojo y el verde, y ven el mundo en sombras amarillas y azules: tanto el rojo como el verde les parecen amarillentos, pero su agudeza visual es normal, lo cual sugiere que su retina no carece de los conos «rojo» o los «verde». Este dato y su sensibilidad a luces de distintas longitudes de onda sugieren que sus conos «rojo» contienen la opsina de los conos «verde». Las personas con **deuteranopía** («anomalía del segundo color») también confunden el rojo y el verde, y asimismo tienen una agudeza visual normal. Al parecer, sus conos «verde» contienen la opsina de los conos «rojo». (Dicho de otro modo, su visión es dicromática, o «en dos colores», como la de nuestros antepasados y la mayoría de los mamíferos actuales.)

Mancuso y cols. (2009) intentaron realizar terapia génica en monos ardilla adultos cuyas retinas carecían del gen del pigmento de los conos «rojo». Aunque la mayoría de las hembras tenía visión en color tricromática, los machos solo presentaban visión dicromática y eran incapaces de distinguir el rojo del verde. Mancuso y su equipo emplearon un virus genéticamente modificado para insertar un gen humano del pigmento de ese cono «rojo» en las retinas de monos macho. Las pruebas de visión en color antes y después de la cirugía confirmaron que la inserción de genes convertía a los monos de dicromáticos en tricromáticos: tras la intervención, podían distinguir el rojo del verde.

La **tritanopía** («anomalía del tercer color») es poco frecuente: afecta a menos de una de cada 10.000 personas. Esta alteración implica la existencia de un gen defectuoso que no se localiza en el cromosoma X; por lo tanto, su prevalencia es la misma en hombres y en mujeres. Quienes padecen tritanopía tienen dificultades con los tonos que corresponden a las longitudes de onda corta, y ven el mundo en tonos verdes y rojos. Para ellos, un cielo azul claro es verde brillante, y el amarillo les parece rosa. Su retina no tiene conos «azul». Puesto que en la retina hay muy pocos conos de este tipo, su falta no parece afectar de manera apreciable a la agudeza visual.

CÉLULAS GANGLIONARES RETINIANAS: CODIFICACIÓN POR PROCESOS OPONENTES

A nivel de las células ganglionares de la retina, el código de tres colores se convierte en un sistema de colores oponentes. Daw (1968) y Gouras (1968) hallaron que dichas neuronas responden específicamente a pares de colores primarios, oponiéndose el rojo al verde y el azul al amarillo. Así pues, la retina contiene dos clases de células ganglionares que responden al

protanopía Forma hereditaria de visión del color anómala en la que se confunden los tonos rojos y los verdes. Los conos «rojo» contienen la opsina de los conos «verde».
deuteranopía Forma hereditaria de visión del color anómala en la que se confunden los tonos rojos y los verdes. Los conos «verde» contienen la opsina de los conos «rojo».
tritanopía Forma hereditaria de visión del color anómala en la que se confunden los tonos de longitud de onda corta. Los conos «azul» no existen o son defectuosos.

booksmedicos.org

color: las *rojo-verde* y las *amarillo-azul*. Algunas células ganglionares sensibles al color presentan las características de respuesta de centro-periferia. Por ejemplo, una célula podría ser excitada por una luz roja e inhibida por una verde cuando inciden en el centro de su campo receptor, mientras que mostraría la respuesta opuesta cuando estas luces inciden en la zona de la periferia (véase la ***Figura 6.18***). Otras células ganglionares que reciben *input* de los conos no responden diferencialmente a las distintas longitudes de onda, sino que solo codifican la luminosidad relativa en el centro y la periferia. Estas células actúan como «detectores de blanco y negro».

Las características de respuesta de las células ganglionares retinianas a luces de distinta longitud de onda obviamente están determinadas por el tipo concreto de circuito que conecta a los tres tipos de conos con los dos tipos de células ganglionares. Estos circuitos incluyen diferentes tipos de células bipolares, células amacrinas y células horizontales.

FIGURA 6.18 Campos receptores de las células ganglionares sensibles al color
Cuando una parte del campo receptor se ilumina con el color representado, la frecuencia de disparo de la célula aumenta. Cuando se ilumina con el color complementario, la frecuencia de disparo de la célula disminuye.

La Figura 6.19 ayuda a entender cómo los conos «rojo», «verde» y «azul» detectan un tono en particular y lo convierten en una activación o una inhibición de las células ganglionares rojo-verde y amarillo-azul. En el

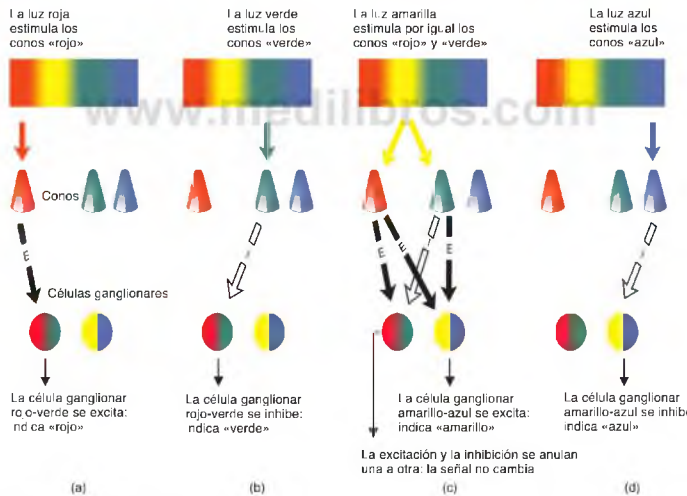


FIGURA 6.19 Codificación del color en la retina
(a) La luz roja estimula un cono «rojo», lo que provoca la excitación de una célula ganglionar rojo-verde. (b) La luz verde estimula un cono «verde», lo que provoca la inhibición de una célula ganglionar rojo-verde. (c) La luz amarilla estimula por igual a los conos «rojo» y «verde», pero no afecta a los conos «azul». La estimulación de los conos «rojo» y «verde» provoca excitación de la célula ganglionar amarillo-azul. (d) La luz azul estimula un cono «azul», provocando la inhibición de una célula ganglionar amarillo-azul. Las flechas E o I representan los circuitos neuronales de la retina que convierten la excitación de un cono en la excitación o inhibición de una célula ganglionar. Para mayor claridad, solo se representan algunos de los circuitos.

www.medilibros.com

booksmedicos.org

esquema no se muestra el sistema de circuitos neurales real, el cual incluye a las neuronas de la retina que conectan a los conos con las células ganglionares. Por tanto, las flechas de la Figura 6.19 se refieren solo a los *efectos* de la luz que incide en la retina.

La detección y codificación de luces rojas, verdes o azules puras (monocromáticas) es la más fácil de entender. Por ejemplo, la luz roja excita a los conos «rojo», lo que causa la *excitación* de las células ganglionares rojo-verde (véase la ***Figura 6.19a***), y la luz verde excita a los conos «verde», lo que causa la *inhibición* de las células rojo-verde (véase la ***Figura 6.19b***). Pero analicemos el efecto de la luz amarilla. Ya que la longitud de onda que produce la sensación de tono amarillo es intermedia entre las que producen la sensación de rojo y la de verde, estimulará los conos «rojo» y «verde»por igual. Las células ganglionares amarillo-azul son excitadas por los conos «rojo» y por los «verde», de modo que su frecuencia de disparo aumenta. Sin embargo, las células ganglionares rojo-verde son excitadas por el rojo e inhibidas por el verde, luego su frecuencia de disparo no varía. El cerebro detecta un aumento de la frecuencia de disparo procedente de los axones de las células ganglionares amarillo-azul, lo que interpreta como amarillo (véase la ***Figura 6.19c***). La luz azul solamente inhibe la actividad de las células ganglionares amarillo-azul (véase la ***Figura 6.19d***).

El sistema de colores oponentes que siguen las células ganglionares explica por qué no podemos percibir un verde rojizo o un amarillo azulado: un axón que señala rojo o verde (o amarillo o azul) puede o bien aumentar o bien disminuir su frecuencia de disparo, pero no puede hacer ambas cosas a la vez. Un verde rojizo tendría que ser señalado por una célula ganglionar mediante descargas rápidas y lentas a la vez, lo cual, obviamente, es imposible.

ADAPTACIÓN: POSTIMÁGENES NEGATIVAS

La Figura 6.20 muestra una propiedad interesante del sistema visual: la producción de **postimágenes negativas**. Fije la mirada en la cruz del centro de la imagen izquierda durante aproximadamente 30 segundos, y después, mire rápidamente la cruz situada en el centro del rectángulo de la derecha: tendrá una experiencia fugaz de ver los colores rojo y verde de un rábano —los colores son los complementarios, u opuestos, de los de la imagen de la izquierda— (véase la ***Figura 6.20***). Los elementos complementarios se unen para formar un todo, y, en este contexto, los **colores complementarios** son los que producen el blanco (o tonos de gris más o menos oscuros) cuando se suman. **Represente Colores complementarios** en **MyPsychLab** para observar este fenómeno con más nitidez aún.

La razón principal de las postimágenes negativas es la adaptación de la frecuencia de disparo de las células ganglionares retinianas. Así, cuando estas células se activan o se inhiben durante un largo periodo de tiempo, muestran después un *efecto de rebote*, descargando más rápida o más lentamente de lo normal. Por ejemplo, el verde del rábano de la Figura 6.20 inhibe a algunas células ganglionares rojo-verde, y cuando esta región de la retina es estimulada posteriormente por la luz de color neutro que refleja el rectángulo blanco, las células ganglionares rojo-verde —que ya no están inhibidas por la luz verde— descargan más rápidamente de lo normal; por eso vemos una postimagen roja del rábano.

postimagen negativa Imagen que se ve después de que una parte de la retina se haya expuesto a un estímulo visual intenso. Está compuesta por los colores complementarios de los de estímulo físico.
colores complementarios Colores que, cuando se mezclan, producen el color blanco o el gris.

FIGURA 6.20 Postimagen negativa
Centre su mirada durante unos 30 segundos en la cruz del centro de la figura izquierda, luego cambie rápidamente su mirada a la cruz del centro de la figura derecha. Verá colores que son los complementarios de los originales.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Codificación de la información visual en la retina

Los registros de la actividad eléctrica de neuronas individuales de la retina indican que cada célula ganglionar recibe información de fotorreceptores —solo uno de la fóvea y muchos más de la periferia—. El campo receptor de la mayor parte de las células ganglionares está formado por dos círculos concéntricos, de modo que la célula aumenta su frecuencia de disparo cuando la luz incide en una región y se inhibe cuando incide en la otra. Esta disposición aumenta la capacidad del sistema nervioso para detectar contrastes de luminosidad. Las células ganglionares ON se excitan cuando la luz incide en el centro y las OFF cuando lo hace en la periferia. Las células ON detectan objetos luminosos o brillantes sobre un fondo oscuro, y las células OFF detectan objetos oscuros sobre un fondo luminoso. Las células ON/OFF son muy importantes en la respuesta al movimiento.

La visión de color se produce como resultado de la información que aportan los tres tipos de conos, cada uno de los cuales es sensible a la luz de una determinada longitud de onda: larga, media o corta. Las características de absorción de cada uno de los conos están determinadas por el tipo específico de opsina que contiene su fotopigmento. La mayoría de los tipos de anomalías de la visión de color se deben, al parecer, a alteraciones de las opsinas de los conos. Los conos «rojo» de las personas con protanopía contienen la opsina de los conos «verde», y los conos «verde» de las personas con deuteranopía contienen la opsina de los conos «rojo». Parece ser que la retina de las personas con tritanopía carece de conos «azul». Un experimento con terapia génica logró convertir la visión dicromática de monos ardilla machos en tricromática.

La mayoría de las células ganglionares sensibles al color muestran una respuesta oponente del centro y la periferia a pares de colores primarios: rojo-verde y azul-amarillo. La respuesta de estas neuronas está determinada por los circuitos retinianos que las conectan con los fotorreceptores. Las postimágenes negativas que se producen cuando se mira fijamente un estímulo coloreado y después un fondo neutro proporcionan una imagen con los colores complementarios de los del estímulo original. Este fenómeno se debe a la adaptación de las células retinianas que presentan una actividad de rebote en el sentido opuesto de la que produjo la vista del estímulo original.

MedicalBooks.com

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

¿Por qué es útil la visión de color? Las aves, algunos peces y algunos primates tienen una visión de color completa, mediada por tres tipos de conos. Pero, pensando en nuestra propia especie, ¿qué otras ventajas (además de la capacidad de reconocer la fruta madura, como se mencionó en el apartado previo) podrían derivarse de la evolución de la visión de color?

Análisis de la información visual: función de la corteza estriada

Las células ganglionares de la retina codifican información referente a la cantidad relativa de luz que incide en la región del centro y de la periferia de su campo receptor y, en muchos casos, referente a la longitud de onda de dicha luz. La corteza estriada lleva a cabo un procesamiento adicional de esta información, que, a su vez, transmite a la corteza visual de asociación.

Anatomía de la corteza estriada

La corteza estriada consta de seis capas principales (y varias subcapas), dispuestas en bandas paralelas a la superficie de la corteza. Estas capas contienen los núcleos de los somas neuronales y las arborizaciones dendríticas, que se distinguen como bandas claras y oscuras en las secciones del tejido teñidas con tinciones para revelar los cuerpos celulares (véase la ***Figura 6.21***).

Si se considera en su totalidad la corteza estriada de un hemisferio —imaginemos que se extrae y se extiende sobre una superficie plana—, se observa que incluye un mapa de la mitad contralateral del campo visual.

booksmedicos.org

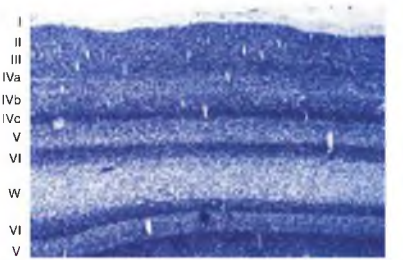


FIGURA 6.21 Corteza estriada

Esta microfotografía de un pequeño corte de corteza estriada muestra las seis capas principales. La letra W señala la sustancia blanca que subyace a la corteza visual; bajo la sustancia blanca se encuentra la capa VI de la corteza estriada en el lugar opuesto de la circunvolución.

(Tomado de Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1977, 198, 1-59. Reproducido con autorización.)

(Recuerde que cada hemisferio del cerebro ve la mitad opuesta del campo visual.) Pero el mapa está distorsionado: aproximadamente el 25 % de la superficie de la corteza estriada se dedica al análisis de la información procedente de la fóvea, que representa una pequeña parte del campo visual. (El área del campo visual que «ve» la fóvea tiene aproximadamente el tamaño de una uva grande sujeta en la mano con el brazo extendido.)

Los estudios pioneros de David Hubel y Torsten Wiesel, de la Universidad de Harvard, durante la década de los sesenta, iniciaron una revolución en el estudio de la fisiología de la percepción visual (véase Hubel y Wiesel, 1977 y 1979). Hubel y Wiesel descubrieron que las neuronas de la corteza visual no se limitaban a responder a puntos de luz, sino que respondían selectivamente a *características* específicas del entorno visual. Es decir, el sistema de circuitos neurales de la corteza visual combina información procedente de diversas fuentes (p. ej., de axones que transmiten información recibida de varias células ganglionares distintas), de modo tal que detectan particularidades más extensas que el campo receptor de una sola célula ganglionar o una sola célula del NGL. En los apartados siguientes se describen las características visuales que los investigadores han estudiado hasta el momento: orientación y movimiento, frecuencia espacial, disparidad retiniana y color.

Orientación y movimiento

La mayoría de las neuronas de la corteza estriada son sensibles a la *orientación*. Es decir, si una línea o un borde (la delimitación entre una zona iluminada y una oscura) se sitúa en el campo receptor de una célula y se la rota alrededor de su centro, la célula solo responderá cuando dicha línea esté en una determinada posición. Unas neuronas responden mejor a una línea vertical, otras a una horizontal y otras a líneas con una orientación intermedia entre estas. En la Figura 6.22 se muestran las respuestas de una neurona de la corteza estriada cuando se presentan líneas con diversas orientaciones. Como se puede ver, esta neurona tuvo la máxima respuesta cuando se presentó en su campo receptor una línea vertical (véase la ***Figura 6.22***).

Algunas neuronas sensibles a la orientación tienen campos receptores organizados de modo oponente. Hubel y Wiesel las denominaron **células simples.** Por ejemplo, una línea con una orientación determinada (supongamos, una línea oscura con una orientación de 45° sobre un fondo blanco) excitaría a una célula si se sitúa en el centro de su campo receptor, pero la inhibiría si se desplaza del centro (véase la ***Figura 6.23a***). Otro

célula simple Neurona localizada en la corteza estriada, que responde a la orientación del estímulo y cuyo campo receptor está organizado de forma oponente.

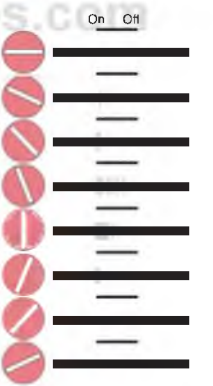


FIGURA 6.22 Sensibilidad a la orientación

Una neurona de la corteza estriada sensible a la orientación se activará solo cuando incida en su campo receptor una línea con una orientación determinada. Por ejemplo, la neurona que se representa en esta figura da su máxima respuesta a una línea que tenga una orientación vertical.

(Adaptado de Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. *Journal of Physiology [London]*, 1959, 148, 574-591.)

booksmedicos.org

FIGURA 6.23 Neuronas sensibles a la orientación
Esta figura muestra las características de respuesta de las neuronas de la corteza visual primaria: (a) célula simple; (b) célula compleja; (c) célula hipercompleja.

tipo de neuronas, a las que los investigadores llamaron **células complejas,** también respondían preferentemente a una línea con una orientación determinada, pero no presentaban una periferia inhibidora: esto es, la célula seguía respondiendo mientras la línea se movía dentro de su campo receptor. De hecho, muchas células complejas aumentaban su frecuencia de disparo cuando la línea se desplazaba perpendicularmente a su ángulo de orientación —a menudo solamente en una dirección—. Por lo tanto, estas neuronas operaban también como detectores de movimiento. Además, las células complejas respondían por igual tanto a líneas blancas sobre un fondo negro como a líneas negras sobre un fondo blanco (véase la ***Figura 6.23b***). Por último, las **células hipercomplejas** respondían a líneas con una orientación determinada, pero tenían una región inhibidora en el extremo (o extremos) de la línea, lo que significa que las células detectaban la localización de los extremos de las líneas con una orientación determinada (véase la ***Figura 6.23c***).

Frecuencia espacial

Aunque los primeros estudios de Hubel y Wiesel sugirieron que las neuronas de la corteza visual primaria detectaban líneas y bordes, investigaciones posteriores demostraron que, en realidad, respondían mejor a enrejados sinusoidales (De Valois, Albrecht y Thorell, 1978). En la Figura 6.24 se compara un enrejado de ondas sinusoidales con otro más habitual, el enrejado de ondas cuadradas. Un enrejado de ondas cuadradas consta de un sencillo conjunto de barras rectangulares que se diferencian en luminosidad: la luminosidad a lo largo de una línea perpendicular a las barras variaría escalonadamente (onda cuadrada) (véase la ***Figura 6.24a***). Un **enrejado sinusoidal** tiene el aspecto de una serie de barras paralelas borrosas, desenfocadas: a lo largo de cualquier línea perpendicular a la longitud del eje del enrejado, la luminosidad varía según una función de onda sinusoidal(véase la ***Figura 6.24b***).

Un enrejado de ondas sinusoidales se califica por su frecuencia espacial. Estamos acostumbrados a expresar las frecuencias (p. ej., las ondas sonoras o las de radio) en términos de tiempo o distancia (como ciclos por segundo o longitud de onda en ciclos por metro). Pero, debido a que el tamaño de la imagen de un estímulo en

célula compleja Neurona de la corteza visual que responde cuando incide en su campo receptor un segmento lineal con una orientación particular, especialmente cuando este se mueve perpendicularmente a su orientación.

célula hipercompleja Neurona de la corteza visual que responde cuando incide en su campo receptor un segmento lineal con una orientación particular que finaliza en un punto determinado.

enrejado de ondas sinusoidales Serie de bandas paralelas rectas que varían continuamente de luminosidad según una función sinusoidal a lo largo de una línea perpendicular a su longitud.

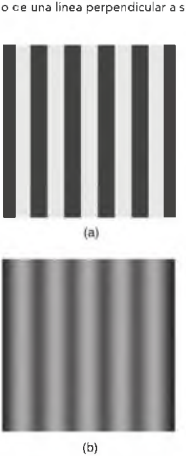


FIGURA 6.24 Enrejados paralelos
Esta figura compara dos tipos de enrejados: (a) enrejado de ondas cuadradas y (b) enrejado de ondas sinusoidales.

booksmedicos.org

la retina varía de tamaño según lo cerca que esté del ojo, por lo general se utiliza el ángulo visual en lugar de la distancia física entre dos ciclos contiguos de la onda. Así pues, la **frecuencia espacial** de un enrejado sinusoidal se refiere a sus variaciones de luminosidad medidas en ciclos por grado de ángulo visual (véase la ***Figura 6.25***).

La mayor parte de las neuronas de la corteza estriada responde preferentemente cuando se sitúa un enrejado de ondas sinusoidales de una frecuencia espacial determinada en la parte adecuada de su campo receptor. Ahora bien, diferentes neuronas detectan diferentes frecuencias espaciales y, en el caso de las neuronas sensibles a la orientación, el enrejado ha de estar alineado en el ángulo de orientación apropiado. Albrecht (1978) cartografió las dimensiones de los campos receptores de las células simples, observando su respuesta mientras movía una línea de luz parpadeante muy fina con la orientación apropiada a través de su campo receptor, y encontró que muchas de ellas tenían múltiples regiones inhibidoras y excitadoras alrededor del centro. El perfil de las regiones excitadoras e inhibidoras del campo receptor de tales neuronas se parecía a una onda sinusoidal modulada —precisamente lo que necesitaríamos para detectar unos cuantos ciclos de un enrejado de ondas sinusoidales— (véase la ***Figura 6.26***). En la mayoría de los casos, el campo receptor de una neurona es lo suficientemente grande como para incluir entre 1,5 y 3,5 ciclos del enrejado (De Valois, Thorell y Albrecht, 1985).

¿Qué aportan los circuitos neurales que analizan las frecuencias espaciales? Una respuesta exacta requiere ciertos aspectos matemáticos más bien complejos, por lo que aquí daremos una más sencilla. (Si el lector está interesado, puede consultar el texto clásico de De Valois y De Valois, 1988.) Consideremos los tipos de información que aportan las frecuencias espaciales altas y las bajas. Los objetos pequeños, los detalles de los grandes objetos y los objetos grandes con bordes pronunciados proporcionan una señal con abundantes frecuencias altas, mientras que grandes áreas de luz u oscuridad se representan mediante frecuencias bajas. Una imagen con escasa información de frecuencias altas aparece borrosa y desenfocada, parecida a la que ve una persona corta de vista cuando no lleva lentes correctoras; aun así, esta imagen aporta mucha información sobre las formas y los objetos presentes en el entorno. Por lo tanto, la información visual más importante es la que contienen las *frecuencias espaciales bajas*, de modo que cuando se suprime esta información es muy difícil percibir la forma de las imágenes. (Como veremos más adelante, el sistema magnocelular, el más primitivo evolutivamente, aporta información de baja frecuencia.)

Muchos experimentos han confirmado que el concepto de frecuencia espacial juega un importante papel en la percepción visual, y mediante modelos matemáticos se ha comprobado que la información presente en una escena visual puede representarse de modo muy eficaz si primero se codifica en términos de frecuencia espacial. Así pues, probablemente el cerebro representa la información de una manera parecida. Aquí describiremos un ejemplo que ayuda a demostrar la validez del concepto. Observemos las dos imágenes de la ***Figura 6.27:*** se puede ver que la imagen de la derecha es mucho más parecida a la cara de Abraham Lincoln, presidente de EE. UU. del siglo XIX, que la de la izquierda. Sin embargo, las dos

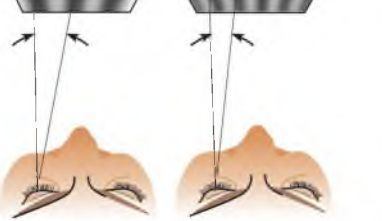


FIGURA 6.25 Ángulo visual y frecuencia espacial
Se representan los ángulos entre ondas sinusoidales, con el vértice situado en el ojo del observador. El *ángulo visual* entre ondas sinusoidales adyacentes es menor cuando las ondas están más próximas entre sí.

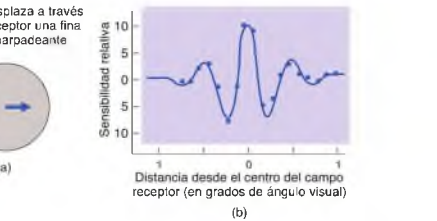


FIGURA 6.26 El experimento de Albrecht, en 1978
(a) Se presenta el estímulo al animal. (b) Se representa la respuesta de una célula simple de la corteza visual primaria.
(Adaptado de De Valois, R. L., and De Valois, K. K. *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press, 1988.

frecuencia espacial Amplitud relativa de las bandas de un enrejado de ondas sinusoidales, medida en ciclos por grado de ángulo visual.

booksmedicos.org

FIGURA 6.27 Filtro espacial

Las dos imágenes contienen la misma cantidad de información de baja frecuencia, pero en la de la derecha se ha filtrado la información extraña de alta frecuencia. Si se miran las imágenes desde lejos, las dos parecen idénticas.

(Tomado de Harmon, L. D., and Julesz, B. *Science*, 1973, 180, 1191-1197. Copyright 1973 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

imágenes contienen la misma información. Sus creadores, Harmon y Julesz (1973), utilizaron un ordenador para elaborar la figura de la izquierda, que está compuesta por una serie de cuadrados, cada uno de los cuales representa el promedio de luminosidad de una parte de una imagen de Lincoln. La de la derecha es solo una transformación de la primera, en la que se han suprimido las frecuencias altas. Los bordes pronunciados contienen frecuencias espaciales altas, de modo que la transformación los elimina. En el caso de la imagen de la izquierda, estas frecuencias no tienen nada que ver con la información que contiene la imagen original; por lo tanto, pueden considerarse «ruido» visual. El proceso de filtrado (mediante ordenador) elimina este ruido —y hace la imagen mucho más nítida para el sistema visual humano— Se supone que las altas frecuencias producidas por los bordes de los cuadrados de la imagen de la izquierda estimulan a neuronas de la corteza estriada que están sintonizadas con las frecuencias espaciales altas. Cuando la corteza visual asociativa recibe esta información ruidosa, tiene dificultad para percibir la forma subyacente.

Si el lector quiere ver el efecto de filtrar el ruido extraño de altas frecuencias intente hacer la comprobación siguiente. Deje el libro y mire las imágenes de la Figura 6.27 desde el otro lado de la habitación: la distancia «borra» las altas frecuencias, ya que exceden el poder de resolución del ojo, y las dos imágenes parecen idénticas. Luego, vuelva a aproximarse al libro, fijándose en la imagen de la izquierda: a medida que se acerca, las altas frecuencias vuelven a aparecer y esta imagen cada vez se parece menos a la cara de Lincoln (véase de nuevo la ***Figura 6.27***).

Disparidad retiniana

Percibimos la profundidad de varias formas, muchas de las cuales implican señales que pueden detectarse monocularmente, por un solo ojo. Por ejemplo, la perspectiva, el tamaño relativo de la imagen en la retina, la pérdida de detalles visuales debido al efecto de la neblina atmosférica y el movimiento aparente relativo de las imágenes en la retina cuando se mueve la cabeza, todo ello contribuye a la percepción de profundidad y no requiere visión binocular. Sin embargo, la visión binocular proporciona una percepción vívida de la profundidad mediante el proceso de visión estereoscópica o *estereopsia*. Si se ha utilizado un estereoscopio (como el View-Master) o se han visto películas en tres dimensiones, se entenderá lo que queremos decir. La estereopsia es especialmente importante en la guía visual de los movimientos de precisión de la mano y los dedos, como los que utilizamos al enhebrar una aguja.

La mayoría de las neuronas de la corteza estriada son *binoculares*—responden a la estimulación visual de ambos ojos—. Muchas de estas células binoculares, sobre todo las que están en la capa que recibe información del sistema magnocelular, tienen patrones de respuesta que al parecer contribuyen a la percepción de profundidad (Poggio y Poggio, 1984). Así, en la mayoría de los casos, las células responden más intensamente cuando cada ojo ve un estímulo en una localización ligeramente *diferente*. Es decir, las neuronas responden a la **disparidad retiniana,** a los estímulos que producen imágenes en zonas algo diferentes de la retina de cada ojo. Esta es precisamente la información que se necesita para la estereopsia: cada ojo ve una escena tridimensional algo diferente, y la existencia de disparidad retiniana indica diferencias en la distancia de los objetos respecto al observador.

Color

En la corteza estriada, la información procedente de las células ganglionares sensibles al color se transmite, a través de las capas parvocelulares y coniocelulares del NGL, a unas células específicas que se agrupan en los ***blobs* de citocromo oxidasa (CO).** Los *blobs* de CO fueron descubiertos por Wong-Riley (1978), quien comprobó que una tinción para la citocromo oxidasa, una enzima que se halla en las mitocondrias, mostraba una distribución desigual, en parches. (La existencia de niveles altos de citocromo oxidasa

▷ **disparidad retiniana** Se refiere al hecho de que puntos de la imagen de objetos localizados a diferentes distancias del observador se proyectan en lugares algo distintos de cada una de las dos retinas. Es la base de la estereopsia.

▷ ***blob* de citocromo oxidasa (CO)** Región central de un módulo de la corteza visual primaria, que puede verse mediante una tinción de la citocromo oxidasa. Contiene neuronas sensibles a la longitud de onda. Forma parte del sistema parvocelular.

booksmedicos.org

en una célula indica que esta tiene habitualmente una alta tasa metabólica.) Las investigaciones siguientes que utilizaron esta tinción (Horton y Hubel, 1980; Humphrey y Hendrickson, 1980) pusieron de manifiesto que existe un patrón salpicado de columnas oscuras que se extienden a través de las capas 2 y 3 y, de modo menos preciso, de las capas 5 y 6 de la corteza. En una sección transversal, estas columnas tienen una forma oval, con un diámetro aproximado de 150 × 200 mm, y están distanciadas entre sí a intervalos de 0,5 mm (Fitzpatrick, Itoh y Diamond, 1983; Livingston y Hubel, 1987).

En la Figura 6.28 se presenta una microfotografía de una sección de la corteza estriada (también llamada V1 debido a que es la primera área de la corteza visual) y de un área adyacente de la corteza visual de asociación (área V2) de un macaco. La corteza visual se ha aplanado y en ella se ha teñido la enzima mitocondrial, de modo que se pueden ver claramente los *blobs* de CO en el interior de la corteza estriada. Las neuronas ricas en CO se distribuyen en el área V2 en tres tipos de bandas: *bandas gruesas*, *bandas finas* y *bandas pálidas*. Las bandas gruesas y las finas se tiñen intensamente en cuanto a la citocromo oxidasa, mientras que las bandas pálidas no (véase la ***Figura 6.28***).

Anteriormente, los investigadores pensaban que el sistema parvocelular transmite toda la información referente al color a la corteza estriada. Sin embargo, ahora se sabe que el sistema parvocelular solo recibe información de los conos «rojo» y los «verde»; la información adicional de los conos «azul» se transmite a través del sistema coniocelular (Hendry y Yoshioka, 1994; Chatterjee y Callaway, 2003).

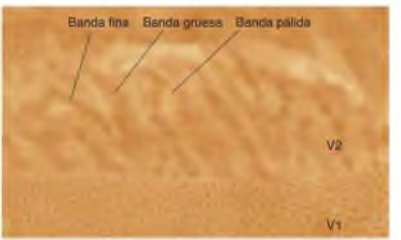


FIGURA 6.28 ***Blobs*** **y bandas de la corteza visual**

Microfotografía (en realidad, montaje de varias secciones de tejido diferentes) en la que se muestra una lámina de la corteza visual primaria (área V1) y de una región de la corteza visual asociativa (área V2) de un macaco teñida con citocromo oxidasa. En el área V1 se pueden observar puntos *(blobs)* y en el área V2 tres tipos de bandas: gruesas, finas (ambas oscuras) y pálidas.

(Reproducido de Sincich, L. C., and Horton, J. C. *Annual Review of Neuroscience*, Volume 28 © 2005, 303-326 by Annual Reviews www.annualreviews.org.)

En resumen, las neuronas de la corteza estriada responden a varias características diferentes del estímulo visual, entre ellas orientación, movimiento, frecuencia espacial, disparidad retiniana y color. Pasemos ahora a considerar cómo se organiza esta información en la corteza estriada.

Organización modular de la corteza estriada

Muchos investigadores sostienen que el cerebro está organizado en módulos, los cuales probablemente varíen de tamaño desde unos cientos de miles a unos cuantos millones de neuronas. Cada módulo recibe información de otros módulos, realiza ciertas operaciones y luego transmite los resultados a otros módulos. En los últimos años, los investigadores se han dedicado a estudiar las características de los módulos que se han encontrado en la corteza visual.

La corteza estriada se divide en unos 2.500 módulos, cada uno de alrededor de 0,5 × 0,7 mm, y contiene cerca de 150.000 neuronas. Las neuronas de cada módulo se dedican al análisis de diversas características o particularidades presentes en un área muy pequeña del campo visual. En conjunto, estos módulos reciben información de la totalidad del campo visual: cada módulo individual equivale a un azulejo de un mural de mosaicos. Las diferentes subcapas de la corteza estriada reciben información de las capas parvocelulares, coniocelulares y magnocelulares del NGL: el *input* parvocelular lo recibe la capa 4Cβ; el magnocelular, la capa 4Cα, y el coniocelular, las capas 2 y 3 (Nassi y Callaway, 2009).

De hecho, los módulos están formados por dos segmentos y cada uno de ellos rodea a un *blob* de CO. Las neuronas localizadas en el interior de los *blobs* tienen una función especial: la mayoría son sensibles al color y todas ellas a las frecuencias espaciales bajas. Pero son relativamente insensibles a otras características visuales: no responden selectivamente a distintas orientaciones del estímulo y tienen un campo receptor relativa mente amplio, lo que significa que no proporcionan información útil para la percepción de la forma. Además, su campo receptor es monocular, es decir, solo reciben información visual de un único ojo (Kaas y Collins, 2001; Landisman y Ts'o, 2002).

Fuera del *blob* de CO, las neuronas son sensibles a la orientación, al movimiento, a la frecuencia espacial y a la disparidad binocular, pero la mayoría no responden al color (Livingstone y Hubel, 1984; Born y Tootell, 1991; Edwards, Purpura y Kaplan, 1995). Cada mitad del módulo recibe *input* solo de uno de los ojos, pero los circuitos neurales del interior del módulo combinan la información de ambos ojos, por lo que la mayoría de las neuronas son binoculares. Dependiendo de su localiza-

booksmedicos.org

ción dentro del módulo, las neuronas reciben un porcentaje de *input* variable de cada ojo.

Si se registra la actividad de neuronas situadas en cualquier parte de un módulo individual, se observará que sus campos receptores se superponen. Así pues, todas las neuronas de un módulo analizan información de la misma región del campo visual. Además, si se inserta un microelectrodo directamente en una región *interblob* de la corteza estriada (es decir, en un lugar del módulo fuera de los *blobs* de CO), se encontrarán tanto células simples como células complejas, pero todas las células sensibles a la orientación responderán a líneas con la misma orientación. Además, todas tendrán la misma **dominancia ocular** —esto es, recibirán el mismo porcentaje de información de cada uno de los ojos—. Si movemos el electrodo alrededor del módulo, observaremos que estas dos características —sensibilidad a la orientación y dominancia ocular— varían sistemáticamente y se disponen en ángulo recto entre sí (véase la ***Figura 6.29***).

¿Cómo encaja la frecuencia espacial en esta organización? Edwards, Purpura y Kaplan (1995) hallaron que las neuronas del interior de los *blobs* de CO respondían a las frecuencias espaciales bajas, pero eran sensibles a pequeñas diferencias de luminosidad, mientras que fuera de los *blobs* la sensibilidad a la frecuencia espacial variaba según la distancia desde el centro del *blob* más próximo: las frecuencias más altas se asociaban con una mayor distancia (véase la ***Figura 6.30***). Sin embargo, las neuronas fuera de los *blobs* parecían ser menos sensibles al contraste: las diferencias entre las áreas luminosas y oscuras del enrejado sinusoidal tenían que ser más acusadas para estas neuronas que para las del interior de los *blobs*.

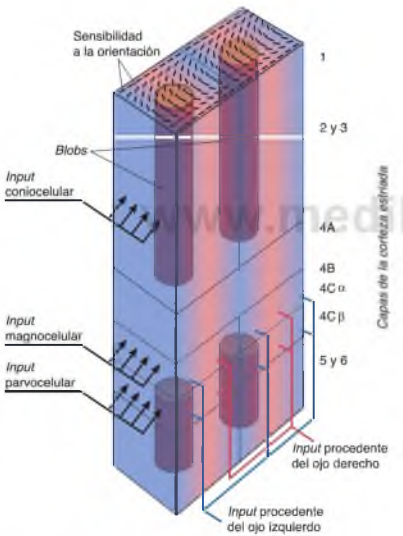


FIGURA 6.29 Módulo de la corteza visual primaria

▷**dominancia ocular** Grado en el que una neurona determinada recibe más aferencias de un ojo que del otro.

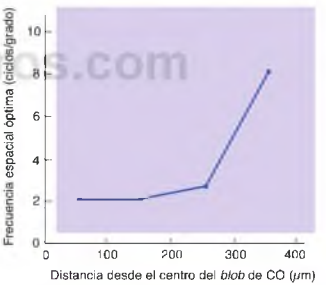


FIGURA 6.30 Organización de la frecuencia espacial

Frecuencia espacial óptima de neuronas de la corteza visual primaria representada en función de la distancia de la neurona del centro del *blob* de citocromo oxidasa más cercano.

(Basado en datos de Edwards, Pupura, and Kaplan, 1995.)

RESUMEN INTERMEDIO

Análisis de la información visual: función de la corteza estriada

La corteza estriada (área V1) consta de seis capas y varias subcapas. Recibe la información visual desde las capas magnocelulares, parvocelulares y coniocelulares del núcleo geniculado dorsal (NGL). La información de V1 se envía al área V2, la primera región de la corteza

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

visual de asociación. El sistema magnocelular es filogenéticamente más primitivo, es ciego al color y sensible al movimiento, a la profundidad y a pequeñas diferencias de luminosidad. Los sistemas parvocelular y coniocelular tienen un origen más reciente. El sistema parvocelular recibe información de los conos «rojo» y los «verde», y puede discriminar los más pequeños detalles. El sistema coniocelular proporciona información adicional acerca del color, que recibe de los conos «azul».

La corteza estriada (área V1) está organizada en módulos, cada uno rodeando un par de *blobs* de CO, que pueden verse mediante la tinción de la citocromo oxidasa, enzima que se encuentra en las mitocondrias. Cada mitad del módulo recibe información de uno de los ojos, pero, ya que la información se comparte, la mayoría de las neuronas responden a la información procedente de ambos ojos. Las neuronas de los *blobs* de CO son sensibles al color y a los enrejados sinusoidales compuestos por frecuencias bajas, mientras que las neuronas situadas entre los *blobs* son sensibles a los enrejados sinusoidales de frecuencias espaciales más altas, a la orientación, a la disparidad retiniana y al movimiento.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Mire la escena que tiene enfrente e intente imaginar cómo sus características son codificadas por las neuronas de su corteza estriada. Intente describir cómo los objetos que ve pueden determinarse analizando su orientación, frecuencia espacial y color.

Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación

Aunque para la percepción visual se necesita la corteza estriada, la percepción de los objetos y de la totalidad de la escena visual no tiene lugar allí. Cada uno de los miles de módulos de la corteza estriada solo ve lo que está sucediendo en una diminuta parte del campo visual. Por lo tanto, para que percibamos objetos y escenas visuales en su totalidad, la información procedente de estos módulos individuales ha de integrarse. Dicha combinación tiene lugar en la corteza visual de asociación.

Dos vías de análisis visual

La información visual que se recibe de la corteza estriada se analiza en la corteza visual de asociación. Así, las neuronas de la corteza estriada envían axones a la **corteza extraestriada,** la región de la corteza visual de asociación que rodea a la corteza estriada. La corteza extraestriada de los primates consta de varias regiones, cada una de las cuales contiene uno o más mapas independientes del campo visual. Cada región está especializada, contiene neuronas que responden a características particulares de la información visual, como la orientación, el movimiento, la frecuencia espacial, la disparidad retiniana o el color. Hasta ahora, los investigadores han identificado más de dos docenas de distintas regiones y subregiones en la corteza visual del macaco de la India, regiones que se disponen jerárquicamente, empezando por la corteza estriada (Grill-Spector y Malach, 2004; Wandell, Dumoulin y Brewer, 2007). La mayor parte de la información asciende por la jerarquía: cada región recibe información de regiones localizadas por debajo de ella en la jerarquía (más próximas a la corteza estriada), analiza la información y transfiere los resultados a regiones «superiores» para que realicen posteriores análisis. Cierta cantidad de información se transmite también en la dirección opuesta, pero la cantidad de axones que descienden por la jerarquía es mucho menor que la que asciende.

Los resultados de un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Murray, Boyaci y Kersten (2006), demuestran un fenómeno que se debe a la información que sigue vías descendentes en la jerarquía: desde regiones de la corteza visual de asociación vuelven a la corteza estriada. Primero, intente el lector hacer la siguiente prueba: mire fijamente un objeto (p. ej., una bombilla encendida) que tenga el suficiente contraste con el fondo como para producir una postimagen. Mire después una superficie cercana, tal como el dorso de su mano, y antes de que se desvanezca la postimagen, mire una superficie más distante, como puede ser una pared lejana de la habitación (supongamos que está en un espacio cubierto). Verá que la postimagen parece mucho mayor cuando se ve sobre un fondo alejado. Los investigadores presentaron a sujetos estímulos como los que se muestran en la Figura 6.31: esferas situadas sobre un fondo en posiciones que las hacían parecer más cercanas o más alejadas del observador. Aunque las esferas

▷ **corteza extraestriada** Región de la corteza visual de asociación. Recibe fibras de la corteza estriada y de los tubérculos cuadrigéminos superiores, y proyecta la información a la corteza temporal inferior.

booksmedicos.org

tenían en realidad el mismo tamaño, su situación sobre el fondo hacía que la que estaba aparentemente más alejada pareciera más grande que la otra (véase la ***Figura 6.31***).

Murray y sus colaboradores utilizaron la resonancia magnética funcional (RMf) para registrar la activación de la corteza estriada mientras los sujetos miraban a las esferas, y encontraron que al mirar la esfera que parecía ser más grande se activaba un área más amplia de la corteza estriada. Sabemos que la percepción de la distancia aparente de un objeto sobre un fondo, como se muestra en la Figura 6.31, no puede tener lugar en la corteza estriada, sino que requiere los circuitos neurales que se encuentran en la corteza visual de asociación. Este hecho significa que los cálculos que se realizan en los niveles superiores del sistema visual pueden actuar retroactivamente sobre la corteza estriada y modificar la actividad que allí está ocurriendo.

En la Figura 6.32 se representa la localización de la corteza estriada y varias regiones de la corteza extraestriada del cerebro humano. Las vistas del cerebro en las Figuras 6.32a y 6.32b tienen un aspecto más o menos normal, pero las Figuras 6.32. y 6.32d muestran una superficie cortical «exagerada» o agrandada, lo cual permite ver regiones que normalmente están ocultas en la profundidad de los surcos y las cisuras. Las regiones ocultas se muestran en gris oscuro, mientras que las que normalmente pueden verse (la superficie de las circunvoluciones) se presentan en gris claro. En la Figura 6.32e se despliega la superficie cortical caudal a las líneas roja y verde punteadas de las Figuras 6.32c y 6.32d (véase la ***Figura 6.32***).

FIGURA 6.31 Presentación utilizada por Murray, Boyaci y Kersten (2006)

La bola que parece estar más lejos aparenta ser más grande que la más cercana, aunque la imagen que cada una proyecta en la retina tiene exactamente el mismo tamaño.

(Tomado de Sterzer, P., and Rees, G. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 302-304. Reproducido con autorización.)

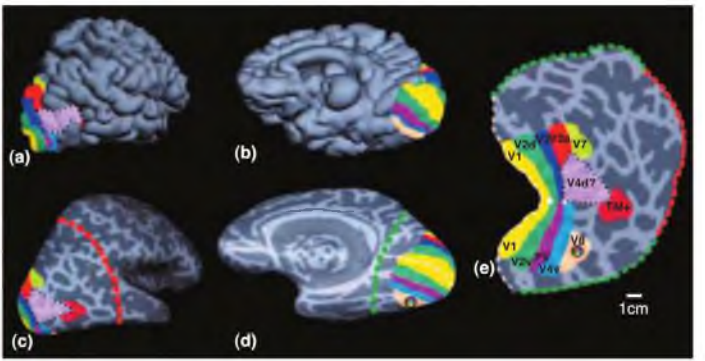


FIGURA 6.32 Corteza estriada y regiones de la corteza extraestriada

Vistas de un cerebro humano: (a) Vista lateral más o menos normal. (b) Vista sagital medial más o menos normal. (c) Vista lateral «exagerada». (d) Vista sagital medial «exagerada». (e) Superficie cortical desplegada caudal a las líneas de puntos roja y verde marcadas en (c) y (d).

(Tomado de Tootell, B. H., and Hadjikhani, N. *Cerebral Cortex*, 2001, 11, 298-311. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Las eferencias de la corteza estriada (área V1) se envían al área V2, una región de la corteza extraestriada adyacente a V1. Como se vio en la Figura 6.28, una tinción de la citocromo oxidasa pone de manifiesto la existencia de *blobs* en V1 y de tres tipos de bandas en V2. Las neuronas de los *blobs* de V1 proyectan a las bandas finas y las neuronas situadas fuera de los *blobs* de V1 proyectan a las bandas gruesas y a las pálidas (Sincich, Jocson, y Horton, 2010). Por lo tanto, las neuronas de las bandas finas de V2 reciben información relativa al color, y las que están situadas en las bandas gruesas y pálidas reciben información sobre la orientación, la frecuencia espacial, el movimiento y la disparidad retiniana (véase la ***Figura 6.33***).

Los campos receptores de las neuronas de V2 tienen un diámetro varias veces mayor que los de las neuronas situadas en la corteza estriada, lo que sugiere que las células de V2 reciben aferencias de varias células de V1. Así, aproximadamente un 70 % de las neuronas sensibles a la orientación localizadas en V2 responden a la presencia en cualquier parte de su campo receptor de estímulos con la misma orientación. Sin embargo, una minoría significativa responde a estímulos con una determinada orientación en una parte de su campo receptor, y a aquellos estímulos con una orientación diferente en el resto del campo (Anzai, Peng y Van Essen, 2007), por lo que se supone que estas células pueden reconocer elementos de estímulos más complejos, como sus ángulos.

En este punto, la corteza visual de asociación se divide en dos vías. Efectivamente, basándose en sus propias investigaciones y en la revisión de trabajos publicados, Ungerleider y Mishkin (1982) concluyeron que la corteza visual asociativa incluye dos vías de análisis: **la vía dorsal** y la **vía ventral,** una conclusión que han confirmado estudios anatómicos posteriores (Baizer, Ungerleider y Desimone, 1991). Las vías empiezan a divergir después del área V2. La vía ventral comienza por las neuronas en las bandas pálidas y finas del área V2, continúa hacia delante hasta el área V4, y después se proyecta a distintas zonas de la **corteza temporal inferior.** La vía dorsal se inicia en las neuronas de las bandas gruesas del área V2 y asciende a regiones de la **corteza parietal posterior.** Algunos axones que transportan información procedente del sistema magnocelular circunvalan el área V2: se proyectan directamente desde el área V1 hasta el área V5 (también denominada área MT), región de la vía dorsal dedicada al análisis del movimiento. La vía ventral reconoce *qué* es un objeto y cuál es su color, y la vía dorsal reconoce *dónde* está situado el objeto y, en caso de ser móvil, su velocidad y dirección de movimiento.

Las vías dorsal y ventral de la corteza de asociación visual tienen funciones distintas en el procesamiento visual. La función conductual principal de la vía dorsal es proporcionar información visual para guiar el recorrido y los movimientos precisos dirigidos hacia objetos, mientras que la correspondiente a la vía ventral es aportar información visual sobre el tamaño, la forma, el color y la textura de los objetos (incluidas otras personas, como veremos) (véase la ***Figura 6.34***).

Como vimos, los sistemas parvocelular, coniocelular y magnocelular aportan diferentes tipos de información. El sistema magnocelular existe en todos los mamíferos, mientras que los sistemas parvocelular y coniocelular existen solo en algunos primates. Estos sistemas reciben información de diferentes tipos de células ganglionares, las cuales están conectadas con diferentes tipos de células bipolares y de fotorreceptores, pero solo las células de los sistemas parvocelular y coniocelular reciben información sobre la longitud de onda desde los conos, de modo que aportan información referente al color. Las células del sistema parvocelular presentan, asimismo, alta resolución espacial y baja resolución temporal, es decir, pueden de-

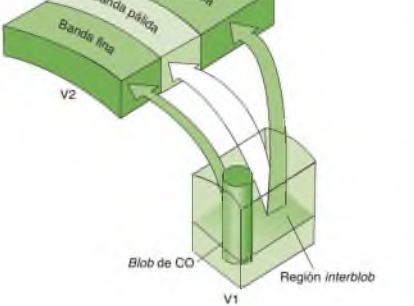


FIGURA 6.33 Conexiones entre las áreas V1 y V2
(Adaptado de Sincich and Horton, *Annual Review of Neuroscience*, 2005, 28, 303-326.)

▷ **vía dorsal** Sistema de regiones interconectadas de la corteza visual, implicadas en la percepción de la localización espacial. Se inicia en la corteza estriada y finaliza en la corteza parietal posterior.

▷ **vía ventral** Sistema de regiones interconectadas de la corteza visual, implicadas en la percepción de la forma. Se inicia en la corteza estriada y finaliza en la corteza temporal inferior.

▷ **corteza temporal inferior** Nivel jerárquico superior de la vía ventral de la corteza visual de asociación. Participa en la percepción de los objetos, incluyendo el cuerpo y el rostro de las personas.

▷ **corteza parietal posterior** Nivel jerárquico superior de la vía dorsal de la corteza visual de asociación. Participa en la percepción del movimiento y la localización espacial.

booksmedicos.org

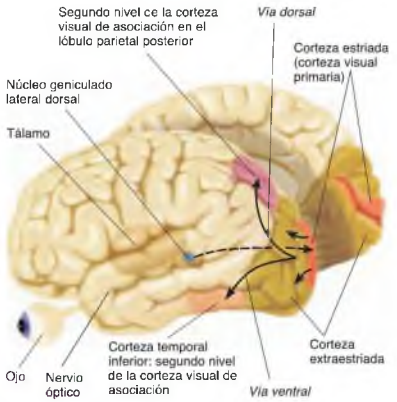


FIGURA 6.34 Sistema visual humano

Sistema visual humano desde el ojo hasta las dos vías de la corteza visual de asociación.

tectar detalles muy pequeños, pero su respuesta es lenta y prolongada, mientras que el sistema coniocelular, el cual recibe información solo de los conos «azul», mucho menos abundantes que los conos «rojo» y «verde», no proporciona información sobre pequeños detalles. En contraposición, las neuronas del sistema magnocelular son ciegas al color y no pueden detectar pequeños detalles, pero sí los más pequeños niveles de contraste entre luz y oscuridad, y también son especialmente sensibles al movimiento (véase la ***Tabla 6.2***). La vía dorsal recibe principalmente *input* magnocelular, pero la vía ventral recibe aproximadamente la misma cantidad de *input* del sistema magnocelular que de los sistemas parvocelular y coniocelular.

Muchas neuronas distribuidas a lo largo de casi todas las regiones de la corteza visual responden a la disparidad binocular, la cual, como se vio antes, es la base de la percepción de profundidad estereoscópica (Parker, 2007; Roe y cols., 2007). Las neuronas sensibles a esta disparidad localizadas en la vía dorsal, que participa en la percepción espacial, responden a superficies visuales grandes, extensas, mientras que las que se encuentran en la vía ventral, implicada en la percepción de objetos, responden a los contornos de objetos tridimensionales.

Percepción del color

Como se expuso anteriormente, las neuronas situadas dentro de los *blobs* de CO de la corteza estriada responden de forma diferencial a los colores. Al igual que las células ganglionares de la retina (y las neuronas parvocelulares y coniocelulares del núcleo geniculado lateral dorsal), responden de modo oponente, y esta información se analiza en las regiones de la corteza visual de asociación que constituyen la vía ventral.

ESTUDIOS CON ANIMALES DE LABORATORIO

En el cerebro de los primates, las neuronas sensibles al color incluidas en los *blobs* de CO envían información relacionada con el color a las bandas finas del área V2, y las neuronas de V2 envían información a una región adyacente de la corteza extraestriada, llamada V4. Zeki (1980) encontró que las neuronas en esta región responden selectivamente a los colores, pero las características de su respuesta son mucho más complejas que las de las neuronas de V1 o de V2. Así, a diferencia de las neuronas que hemos descrito hasta aquí, las neuronas de V4 responden a diversas longitudes de onda, no solo a las que corresponden al rojo, verde, amarillo y azul.

La apariencia del color de los objetos sigue siendo casi la misma tanto si los observamos bajo luz artificial, bajo un cielo encapotado o al mediodía de un día sin nubes. Este fenómeno se conoce como **constancia del color.** Nuestro sistema visual no responde sencillamente conforme a la longitud de onda de la luz reflejada por

constancia del color Apariencia relativamente constante de los colores de los objetos vistos en condiciones de iluminación que varían.

TABLA 6.2 Propiedades de las divisiones magnocelular, parvocelular y coniocelular del sistema visual

Propiedad	División magnocelular	División parvocelular	División coniocelular
Color	No	Sí (de los conos «rojo» y «verde»)	Sí (de los conos «azul»)
Sensibilidad al contraste	Alta	Baja	Baja
Resolución espacial	Baja	Alta	Baja
Resolución temporal	Rápida (respuesta transitoria)	Lenta (respuesta mantenida)	Lenta (respuesta mantenida)

booksmedicos.org

los objetos en cada zona del campo visual, sino que compensa la fuente de luz. Esta compensación parece hacerse comparando simultáneamente la composición de color de cada punto del campo visual con el promedio de color de toda la escena. Si la escena contiene un nivel particularmente alto de luz de longitud de onda larga (como ocurriría si un objeto estuviera iluminado por la luz del atardecer), parte de la luz de longitud de onda larga se «sustrae» de la percepción de cada punto de la escena. Dicha compensación nos ayuda a ver lo que hay realmente ahí fuera.

Schein y Desimone (1990) llevaron a cabo un minucioso estudio de las características de respuesta de las neuronas del área V4 de la corteza extraestriada de primates, que recibe aferencias de las bandas pálidas y finas del área V4. Observaron que dichas neuronas respondían a colores específicos y que algunas también respondían a barras de color con una orientación específica; así pues, el área V4 parece estar implicada en el análisis de la forma, así como del color. Las neuronas sensibles al color tenían un campo receptor secundario bastante poco frecuente: una amplia región en torno al campo primario. Así, cuando los estímulos se presentaban en el campo receptor secundario, la neurona no respondía; sin embargo, los estímulos allí presentados podían suprimir la respuesta de la neurona a un estímulo presentado en el campo primario. Por ejemplo, si una célula hubiera respondido cuando se presentaba un punto de luz rojo en el campo primario, habría respondido más lentamente (o nada) cuando se presentase un estímulo adicional rojo en el campo secundario periférico. En otras palabras, estas células respondían a longitudes de onda de luz determinadas, pero sustrayendo la cantidad de dicha longitud de onda que existía en el fondo de la escena visual. Tal como señalan Schein y Desimone, esta sustracción podría servir como base de la constancia del color.

Walsh y cols. (1993) confirmaron esta predicción: las lesiones del área V4 alteran la constancia del color. Estos investigadores hallaron que, aunque los monos mantenían la capacidad de discriminar entre diferentes colores después de que el área V4 se hubiera lesionado, su rendimiento empeoraba cuando el color de la iluminación global cambiaba. Pero el hecho de que los monos pudieran seguir realizando una tarea de discriminación del color en condiciones de iluminación constantes significa que alguna otra región, además de V4, ha de estar implicada en la visión de color. **Represente Constancia del color** en **MyPsychLab** para observar los efectos del color de la iluminación global sobre la percepción del color.

Un estudio de Heywood, Gaffan y Cowey (1995) sugiere que una parte de la corteza temporal inferior situada delante del área V4 —una región del cerebro del mono que habitualmente se denomina área TEO (por sus siglas en inglés)— juega un papel decisivo en la discriminación visual. Estos investigadores lesionaron el área TEO, dejando intacta el área V4, y observaron un grave deterioro de la capacidad de discriminación del color. Los monos no tenían dificultad para discriminar sombras de gris, de modo que el déficit se restringía a una alteración de la percepción del color.

Conway, Moeller y Tsao (2007) realizaron un análisis detallado de la sensibilidad de neuronas de una extensa región de la corteza visual de asociación de monos, incluyendo las áreas V4 y TEO. Mediante RMf, los investigadores identificaron «puntos calientes» del color —pequeñas regiones dispersas que se activaban marcadamente ante cambios de color de los estímulos visuales—. Luego registraron las características de respuesta de neuronas dentro y fuera de dichos puntos, a los que llamaron *globs* (estamos convencidos de que la semejanza de los términos «*blobs*» y «*globs*» fue intencionada), y encontraron que las neuronas de los *globs* eran, en efecto, sensibles a los colores, pero también tenían cierta ligera sensibilidad a las formas. Por el contrario, las neuronas *interglob* (las localizadas fuera de los *globs*) no respondían a los colores, pero eran muy selectivas a la forma. Así pues, en una extensa región de la corteza visual de asociación, unos grupos aislados de neuronas eran marcadamente sensibles a los colores o a la forma, pero no a ambas características. El hecho de que los *globs* sensibles al color estén dispersos a través de una amplia área de la corteza visual de asociación probablemente explica por qué solo extensas lesiones cerebrales causan trastornos graves de la percepción del color.

ESTUDIOS CON SUJETOS HUMANOS

Las lesiones de una región delimitada de la corteza extraestriada humana pueden provocar pérdida de la visión de color sin alterar la agudeza visual. Así, los pacientes describen su visión como algo parecido a una película en blanco y negro, e incluso no pueden imaginar colores ni recordar los de los objetos que vieron antes de que ocurriera el daño cerebral (Damasio y cols., 1980; Heywood y Kentridge, 2003). Este trastorno se conoce como **acromatopsia cerebral** («visión sin color»). Si el daño cerebral es unilateral, la persona perderá la visión de color solo en la mitad del campo visual.

Como acabamos de ver, Heywood, Gaffan y Cowey (1995) encontraron una región de la corteza temporal inferior del cerebro del mono cuya lesión alteraba la capacidad de discriminar colores. La región análoga en sujetos humanos parece desempeñar un importante papel en su percepción del color. Un estudio de

acromatopsia cerebral Incapacidad de discriminar entre distintos tonos. Se debe a una lesión del área V8 de la corteza visual de asociación.

booksmedicos.org

Hadjikhani y cols. (1998) que utilizó RMf halló una región sensible al color que incluye las circunvoluciones lingual y fusiforme, en una localización que corresponde a la del área TEO en la corteza del mono, a la cual ellos denominaron área V8. Un análisis de 92 casos de acromatopsia, realizado por Bouvier y Engel (2006), confirmó que las lesiones de esta región (que es adyacente y se superpone en parte al *área facial fusiforme* —se estudiará más adelante en este capítulo—) altera la visión de color (consúltese la ***Figura 6.32***).

La función de nuestra capacidad de percibir diferentes colores es la de ayudarnos a percibir los distintos objetos de nuestro entorno. Por lo tanto, para percibir y entender qué hay enfrente de nosotros, hemos de tener información sobre el color integrada con otras modalidades de información. Algunas personas con daño cerebral pierden la capacidad de percibir formas, pero siguen percibiendo colores. Por ejemplo, Zeki y cols. (1999) describieron el caso de un paciente que podía identificar colores, aunque era ciego en otros aspectos. El paciente P. B. había recibido una descarga eléctrica que le había provocado un paro cardíaco y respiratorio, y, aunque se había recuperado, el periodo de anoxia había causado extensas lesiones en la corteza extraestriada y, en consecuencia, perdió la capacidad de cualquier tipo de percepción de la forma. No obstante, aun cuando no podía reconocer los objetos que se le presentaban en un monitor de vídeo, aún podía identificar su color.

Percepción de la forma

El análisis de la información visual que lleva a la percepción de la forma comienza en las neuronas de la corteza estriada que son sensibles a la orientación y a la frecuencia espacial. Estas neuronas envían información al área V2 y después a subregiones de la corteza visual de asociación que constituyen la vía ventral.

ESTUDIOS CON ANIMALES DE LABORATORIO

En primates, el reconocimiento de patrones visuales y la identificación de objetos determinados tienen lugar en la corteza temporal inferior, localizada en la zona ventral del lóbulo temporal. Esta región de la corteza visual de asociación se localiza al final de la vía ventral, y es aquí donde se integran los análisis de la forma y el color y se consigue la percepción de los objetos tridimensionales y el fondo. La corteza temporal inferior está compuesta por dos regiones principales: un área posterior (TEO) y un área anterior (TE). La lesión de estas regiones provoca alteraciones graves de la discriminación visual (Mishkin, 1966; Gross, 1973; Dean, 1976).

Como vimos anteriormente, el análisis de la información visual es jerárquico: el área V1 se dedica al análisis de aspectos elementales de la información en regiones muy pequeñas del campo visual, mientras que las regiones siguientes analizan características más complejas. De igual modo, el tamaño de los campos receptores también aumenta a medida que se asciende en la jerarquía. Así, los campos receptores de las neuronas del área TEO son mayores que los de las neuronas del área V4, y los campos receptores de las neuronas del área TE son los más amplios de todos: a menudo abarcan la totalidad de la mitad contralateral del campo visual (Boussaoud, Desimone y Ungerleider, 1991). En general, estas neuronas dan su máxima respuesta a objetos tridimensionales (o a sus fotografías), responden débilmente a estímulos sencillos, como puntos de luz, líneas o enrejados sinusoidales, y la mayoría continúa respondiendo incluso cuando un estímulo complejo se desplaza a una localización diferente, cambia de tamaño, se sitúa sobre un fondo distinto o está tapado parcialmente por otros objetos (Rolls y Baylis, 1986; Kovács, Vogels y Orban, 1995). Así pues, al parecer están implicadas en el reconocimiento de los objetos más que en el análisis de características específicas.

El hecho de que las neuronas de la corteza temporal inferior de los primates respondan a formas complejas muy específicas sugiere que el desarrollo de los circuitos responsables de detectarlas ha de implicar aprendizaje. De hecho, esto parece ser así. Por ejemplo, en varios estudios se han encontrado neuronas de la corteza temporal inferior que responden específicamente a objetos que los monos ya han visto muchas veces, pero no a objetos que no les resultan familiares (Kobatake, Tanaka y Tamori, 1992; Logothetis, Pauls y Poggio, 1995; Baker, Behrman y Olson, 2002). La función de estos estudios se explicará más detenidamente en el Capítulo 13.

ESTUDIOS CON SUJETOS HUMANOS

El estudio de personas que han sufrido daño cerebral en la corteza visual de asociación nos ha enseñado mucho sobre la organización del sistema visual humano. En los últimos años, nuestro conocimiento ha aumentado considerablemente gracias a los estudios de neuroimagen funcional.

Agnosia visual. Las lesiones de la corteza visual de asociación pueden producir una categoría de alteraciones conocida como **agnosia visual**. El término *agnosia* (dificultad para «reconocer») se refiere a la incapacidad de percibir o identificar un estímulo por medio de una modalidad sensitiva determinada, incluso si sus detalles pueden detectarse mediante esta modalidad y la persona conserva una capacidad intelectual relativamente normal.

agnosia visual Alteraciones de la percepción visual sin que haya ceguera. Se debe a daño cerebral.

booksmedicos.org

La Sra. R., cuyo caso se describió al principio de este capítulo, padecía agnosia visual debido a lesiones en la vía ventral de la corteza visual de asociación. Como vimos, no podía identificar mediante la vista objetos familiares, aunque tenía una agudeza visual relativamente normal. No obstante, todavía podía leer, incluso pequeñas letras impresas, lo que indica que en la lectura participan regiones cerebrales distintas de las que lo hacen en la percepción de objetos. (En el Capítulo 14 se examinan las investigaciones que han identificado las regiones cerebrales implicadas en el reconocimiento visual de palabras y letras.) Cuando se le permitía a la paciente asir un objeto que no podía reconocer visualmente, podía reconocerlo inmediatamente por el tacto y decir qué era. Esto prueba que no había perdido el recuerdo del objeto o, simplemente, no había olvidado cómo decir su nombre.

Análisis de categorías específicas de estímulos visuales. La agnosia visual se debe a una lesión de zonas de la corteza visual de asociación que forman parte de la vía ventral. De hecho, la lesión de regiones específicas de la vía ventral puede afectar a la capacidad de reconocer categorías específicas de estímulos visuales. Por supuesto, incluso si regiones específicas de la corteza visual de asociación participan en el análisis de categorías específicas de estímulos, la delimitación de la lesión cerebral rara vez coincidirá con la delimitación de regiones cerebrales con funciones concretas.

Con la llegada de la neuroimagen funcional, los investigadores han estudiado las respuestas del cerebro humano normal y han descubierto varias regiones de la vía ventral que se activan ante la vista de categorías particulares de estímulos visuales. Por ejemplo, han identificado regiones de la corteza temporal inferior y occipital lateral que se activan específicamente ante categorías como animales, instrumentos, coches, flores, letras y series de letras, rostros, cuerpos y escenas. (Para revisión, véase Tootell, Tsao y Vanduffel, 2003; y Grill-Spector y Malach, 2004.) Sin embargo, no todos estos descubrimientos se han replicado y, por supuesto, las regiones con fines generales incluyen circuitos que pueden aprender a reconocer formas que no coinciden con esas categorías. Una región relativamente extensa de la vía ventral de la corteza visual de asociación, el **complejo occipital lateral (COL),** al parecer responde a una amplia variedad de objetos y formas.

Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Downing y cols. (2006), sugiere que hay pocas regiones de la corteza visual de asociación dedicadas al análisis de categorías específicas de estímulos. Los investigadores presentaron imágenes de objetos de 19 categorías diferentes a sujetos normales y encontraron solo tres regiones que mostraban el mayor grado de activación ante la vista de categorías específicas: rostros, cuerpos y escenas. Bell y cols. (2009) descubrieron que en el encéfalo humano y el de los simios, las regiones que reaccionaban ante las caras y partes corporales eran adyacentes, al igual que las que reaccionaban ante objetos e imágenes de lugares.

La diferencia entre las funciones conductuales de las vías dorsal y ventral queda perfectamente ilustrada en un caso clínico descrito por Karnath y cols. (2009). El paciente J. S. sufrió un accidente cerebrovascular que lesionó la corteza occipitotemporal medial, incluidas las circunvoluciones fusiforme y lingual, bilateralmente. La vía ventral estaba muy afectada, pero la dorsal quedó indemne. El paciente era incapaz de reconocer objetos o caras, y ya no sabía leer. Tampoco podía reconocer formas ni orientaciones de estímulos visuales. Su capacidad de alcanzar y tomar objetos estaba preservada, y, si sabía previamente lo que eran, los manejaba adecuadamente. Por ejemplo, si sabía dónde estaba su ropa, podía recogerla y vestirse. Estrechaba la mano de otra persona si esta extendía la suya hacia él. Era capaz de caminar por su barrio, entrar en una tienda y entregar una lista al dependiente.

Un síntoma habitual de la agnosia visual es la **prosopagnosia,** o incapacidad de reconocer rostros concretos (*prosopon* significa en griego «rostro»). Esto es, los pacientes con este trastorno pueden reconocer que están mirando un rostro, pero no pueden decir de quién es —incluso si es el de un familiar o un amigo íntimo—. Ven los ojos, las orejas, la nariz y la boca, pero no pueden reconocer la configuración particular de estos rasgos que identifica a una cara concreta. Siguen recordando quién es esa persona y, por lo general, la reconocen cuando oyen su voz. Como dijo un paciente: «Tengo problemas para reconocer a la gente solo por su cara. Miro el color de su pelo, escucho su voz... me baso en la ropa, la voz y el cabello. Intento asociar algo con la persona de una manera o de otra... cómo va vestida, cómo va peinada» (Buxbaum, Glosser y Coslett, 1999, p. 43).

Estudios de pacientes con lesión cerebral mediante neuroimagen funcional sugieren que esos circuitos especiales de reconocimiento de caras se localizan en el **área facial fusiforme (AFF),** una región localizada en la circunvolución fusiforme en la base del lóbulo temporal. Por ejemplo, Grill-Spector, Knouf y Kanwisher (2004)

▷ **complejo occipital lateral (COL)** Región de la corteza extraestriada, implicada en la percepción de objetos distintos del cuerpo y el rostro de las personas.

prosopagnosia Dificultad para reconocer a las personas por su rostro.

▷ **área facial fusiforme (AFF)** Región de la corteza visual de asociación, localizada en el lóbulo temporal inferior. Implicada en la percepción de rostros y de otros objetos complejos que requieren experiencia en reconocimiento.

booksmedicos.org

obtuvieron imágenes de RMf del cerebro de personas que miraban figuras de rostros y de otras muchas categorías de objetos. La Figura 6.35 muestra los resultados, proyectados en una vista ventral «expandida» de la corteza cerebral. Los contornos negros indican las regiones de la corteza fusiforme que se activaron al ver caras, marcados en todas las imágenes del cerebro para que se pueda comparar con la activación producida por otras categorías de objetos. Como se puede ver, las imágenes de rostros activaron las regiones indicadas por esos contornos mejor que otras categorías de estímulos visuales (véase la ***Figura 6.35***).

Quizá la prueba más sólida de que existe una región dedicada al reconocimiento de rostros procede de un informe de Moscovitch, Winocur y Behrmann (1997), quienes estudiaron a un hombre con agnosia visual para los objetos, pero no para los rostros. Por ejemplo, el paciente reconocía el rostro mostrado en la Figura 6.36, pero no las flores y las verduras que lo componen (véase la ***Figura 6.36***). Es de suponer que algunas regiones de la corteza visual de asociación estaban dañadas, pero no la región facial fusiforme.

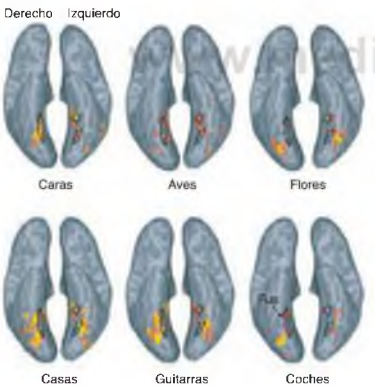


FIGURA 6.35 Respuestas a categorías de estímulos visuales

Estás imágenes de RM funcional muestran las regiones de la corteza visual humana que reaccionan ante seis categorías de estímulos visuales. La actividad neural se seña a en las vistas ventrales «exageradas» de la corteza cerebral. El área facial fusiforme se resalta con un contorno negro, basándose en la respuesta a las caras mostrada en la imagen superior izquierda.

(Tomado de Grill-Spector, K., Knouf, N., and Kanwisher, *N. Nature Neuroscience*, 2004, 7, 555-561. Reproducido con autorización.)

FIGURA 6.36 Agnosia visual para objetos sin prosopagnosia

Un paciente puso reconocer la cara de este cuadro, pero no las flores, frutas y hortalizas que la componen.

(Giuseppe Arcimboldo. 1527-1593. *Vertumnus*. Erich Lessing/Art Resource, New York.)

En un estudio de neuroimagen funcional, efectuado por Cox, Meyers y Sinha (2004), se encontró que claves visuales relacionadas con rostros pueden activar el área facial fusiforme. Así, comprobaron que fotografías que implicaban la presencia de una cara (un contorno gris y borroso sobre la fotografía del torso de un hombre) activaban el AFF aun cuando no existieran características faciales. Este dato no solo sugiere que el AFF está «precableada» (o contiene de antemano las conexiones neurales necesarias) para reconocer características faciales, sino también que la actividad de dicha región puede ser influida por información que se aprendió previamente (véase la ***Figura 6.37***).

Algunas personas sufren prosopagnosia congénita: incapacidad de reconocer caras sin lesiones aparentes del AFF. Esas personas refieren, a menudo, que su incapacidad de reconocer a gente con la que han estado varias veces es percibida por los demás como un insulto. Nuestra capacidad de reconocer las caras de los otros es tan automática que nos resulta difícil entender que alguien con quien hemos estado muchas veces no nos reconozca, de modo que concluimos que esta falta de reconocimiento es realmente un desprecio. Behrman y cols. (2007) descubrieron que la circunvolución

booksmedicos.org

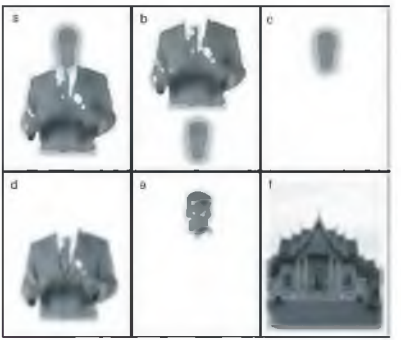


FIGURA 6.37 Caras supuestas

El área facial fusiforme se activó ante caras reales (e) y ante una forma gris borrosa situada en la posición que implicaba la existencia de una cara (a).

(Tomado de Cox, D., Meyers, E., and Sinha, P. *Science*, 2004, 304, 115-117. Copyright © 2004 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

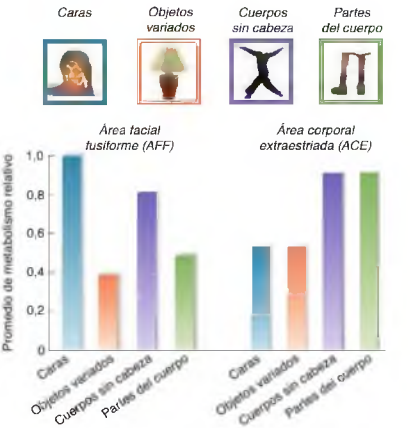


FIGURA 6.38 Percepción de caras y cuerpos

El área facial fusiforme (AFF) y el área corporal extraestriaca (ACE) se activaron ante imágenes de caras, cuerpos sin cabeza, partes del cuerpo y diversos objetos.

(Adaptado de Schwarzlose, R. F., Baker, C. I., and Kanwisher, N. *Journal of Neuroscience*, 2005, 23, 11055-11059.)

fusiforme anterior es más pequeña en las personas con prosopagnosia congénita, y un estudio de imagen por tensor de difusión de Thomas y cols. (2009) encontró indicios de que las personas con prosopagnosia congénita presentan una conectividad menor en la corteza occipitotemporal.

Otra región interesante de la vía ventral es el **área corporal extraestriada (ACE),** que se localiza posteriormente al área AFF, con la que se superpone parcialmente. Downing y cols. (2001) descubrieron que esta región se activaba específicamente ante fotografías, siluetas o esbozos de cuerpos humanos o partes del cuerpo, y no ante estímulos de control como fotografías o bocetos de utensilios, siluetas mezcladas o esbozos mezclados de cuerpos humanos. En la Figura 6.38 se ilustra la intensidad de la respuesta registrada con RMf de las regiones del AFF y del ACE que no se superponen a diversas categorías de estímulos (Schwarzlose, Baker y Kanwisher, 2005). Como se puede ver, el AFF respondió a los rostros más que a cualquiera de las otras categorías, y el ACE mostró su mayor respuesta ante cuerpos sin cabeza y partes del cuerpo (véase la ***Figura 6.38***).

Urgesi, Berlucchi y Aglioti (2004) utilizaron estimulación magnética transcraneal para alterar temporalmente la actividad neural normal del ACE (como se expuso en el Capítulo 5, para realizar una EMT se aplica un intenso campo magnético en una región localizada del cerebro, haciendo pasar una corriente eléctrica a través de una bobina electromagnética situada sobre el cuero cabelludo) y hallaron que esta alteración temporal afectaba a la capacidad del sujeto para reconocer fotografías de partes del cuerpo, pero no para reconocer partes del rostro o motocicletas.

Como veremos en el Capítulo 13, el hipocampo y las regiones contiguas de la corteza medial temporal participan en la percepción espacial y la memoria. Varios estudios han identificado el **área de lugar parahipocámpica (ALP),** localizada en una región de la corteza límbica contigua al lóbulo temporal ventromedial, que se activa al ver escenas y fondos. Por ejemplo, Steeves y cols. (2004) estudiaron a la paciente D. F., una mujer de 47 años que había sufrido una lesión cerebral debido a intoxicación accidental por monóxido de carbono 14 años antes. El daño bilateral de la corteza lateral occipital (una parte importante de la vía ventral) le causó una intensa agnosia para los objetos. No obstante, podía

▷**área corporal extraestriada (ACE)** Región de la corteza visual de asociación, localizada en la corteza occipitotemporal lateral. Implicada en la percepción del cuerpo humano y partes del cuerpo distintas del rostro.

▷**área de lugar parahipocámpica (ALP)** Región de la corteza límbica en el lóbulo temporal medial. Involucrada en la percepción de lugares determinados («escenarios»).

booksmedicos.org

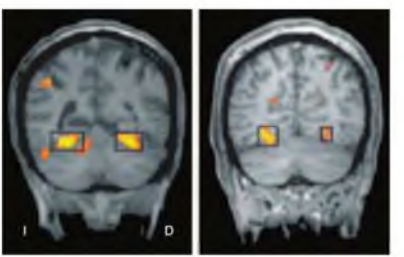
reconocer escenas, tanto naturales como realizadas por el hombre (playas, bosques, desiertos, ciudades, mercados y habitaciones). Las pruebas de neuroimagen funcional revelaron activación en su ALP, que estaba ilesa. Estos resultados sugieren que el reconocimiento de escenas no depende del reconocimiento de objetos concretos que se encuentran dentro de la escena, dado que D. F. no podía reconocer dichos objetos. En la Figura 6.39 se muestra el grado de activación de su cerebro y el de un sujeto control (véase la ***Figura 6.39***).

¿Son especiales los rostros? Como acabamos de ver, la capacidad de reconocer rostros mediante la vista depende de una región específica de la circunvolución fusiforme. Pero ¿se puede concluir que el desarrollo de esta región es un resultado de la selección natural y que el AFF está «precableada» con circuitos dedicados al análisis de los rostros? Varios tipos de datos sugieren que la respuesta es *no*, que los circuitos de reconocimiento facial se desarrollan como resultado de la experiencia que tenemos de ver rostros de personas. Es decir, debido a la amplia experiencia que tenemos de mirar caras, todos somos expertos en reconocerlas.

¿Y en lo que se refiere a las personas que se han convertido en expertas en reconocer otros tipos de objetos? Parece ser que el reconocimiento de estímulos complejos específicos por expertos es alterado, asimismo, por lesiones que causan prosopagnosia: incapacidad de un granjero para reconocer a sus vacas, incapacidad de un ornitólogo para reconocer diferentes especies de aves e incapacidad de un conductor para reconocer su propio coche salvo leyendo su matrícula (Bornstein, Stroka y Munitz, 1969; Damasio y van Hoesen, 1982). Dos estudios de neuroimagen funcional (Gauthier y cols., 2000; Xu, 2005) hallaron que, cuando un experto en aves o en automóviles veía dibujos de aves o de coches, se activaba el área facial fusiforme de su cerebro (pero esto no sucedía en los no expertos). En otro estudio (Gauthier y cols., 1999) se encontró que, cuando una persona ha dedicado bastante tiempo a familiarizarse con unos objetos diseñados mediante ordenador, a los que llamaron *greebles*, se activaba el área facial fusiforme cuando veía estos *greebles* (véase la ***Figura 6.40***). Tarr y Gauthier sugirieron, por tanto, que se debería llamar al AFF área fusiforme *flexible*.

En otro estudio de neuroimagen funcional (Golby y cols., 2001) se observó un aumento del grado de activación del área facial fusiforme cuando los sujetos veían fotos de caras de miembros de su propia raza (afroamericanos o euroamericanos). En efecto, los sujetos de este estudio pudieron reconocer con más exactitud rostros de personas de su propia raza que rostros de personas de otra. Cabe suponer que esta diferencia refleja el hecho de que las personas tienen más experiencia de ver a otros miembros de su propia raza, lo que indica que la experiencia parece intervenir en el reconocimiento facial.

No hay duda de que una región de la circunvolución fusiforme juega un papel esencial en el análisis de caras individuales. De hecho, en una localización similar en el cerebro del mono, existe un área que responde a los



(a) (b)

FIGURA 6.39 Área de lugar parahipocámpica

Las imágenes muestran la activación de la corteza parahipocámpica de la paciente D. F., una mujer con una intensa agnosia visual para objetos, cuando estaba viendo escenas (a), y respuestas similares en un sujeto control (b).

(Tomado deSteeves, J. K. E., Humphrey, G. K., Culham, J. C., et al. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004, 16, 955-965. Reproducido con autorización.)

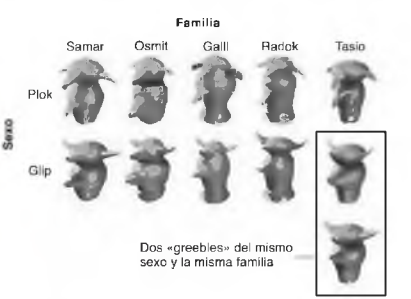


FIGURA 6.40 *Greebles*

Los *greebles* son objetos creados con ordenador en la investigación de Gauthier y Tarr (1997). Se clasificaron por familia y sexo, y cada uno de los diferentes individuos tenía su propia forma particular. Dos *greebles* del mismo sexo y familia se parecerían uno a otro más que otros dos *greebles*.

(Tomado de Gauthier, I., and Tarr, M. J. *Vision Research*, 1997, 37, 1673-1682. Copyright © 1997. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

rostros y en esta área hay neuronas que responden a las caras tanto de monos como de seres humanos (Tsao y cols., 2006). Los investigadores interesados en el AFF todavía discuten dos cuestiones. En primer lugar, ¿la única función de esta región es el análisis de rostros o es realmente un «área fusiforme flexible», que interviene en el análisis visual de categorías de estímulos muy similares que solo pueden discriminar los expertos? El hecho de que los *greebles* activen el AFF en el cerebro de expertos en *greebles* sugiere que el AFF es un área de pericia o experiencia más que un área exclusivamente facial. Sin embargo, conforme a Kanwisher y Yovel (2006), «dado que los *greebles* parecen caras (y/o cuerpos), no es adecuado elegirlos como estímulo para distinguir entre las hipótesis de especificidad o de experiencia» (p. 2.113). Quizá una cuestión más importante es cuál es el papel relativo de la programación genética y la experiencia en el desarrollo de una región cerebral que desempeña un papel esencial en la percepción de rostros.

Un estudio de neuroimagen funcional indica que, aunque el tamaño relativo del COL, complejo celular que responde a objetos distintos de caras y cuerpos, es el mismo en niños y en adultos, la mitad izquierda del AFF no alcanza su tamaño definitivo hasta la edad adulta, y que la capacidad de reconocer rostros está directamente relacionada con el aumento de tamaño del AFF (Golarai y cols., 2007). Estos hallazgos concuerdan con la sugerencia de que la capacidad de reconocer rostros es una capacidad aprendida que se acrecienta con la experiencia. En la Figura 6.41 se representan las regiones de la corteza fusiforme derecha e izquierda de un niño de 8 años y las de un adulto. Se puede ver la diferencia de tamaño relacionada con la edad, así como la diferencia entre el tamaño de esta región en los hemisferios derecho e izquierdo (véase la ***Figura 6.41***).

Es evidente que los recién nacidos prefieren mirar un estímulo que se parece a una cara, lo que sugiere que en el ser humano existen circuitos precableados que predisponen a los bebés a mirar caras y así aprender a reconocerlas. Farroni y cols. (2005) mostraron pares de estímulos a niños recién nacidos (de edades comprendidas entre 13 y 168 horas), y observaron que preferían mirar las que se parecían más a caras vistas en su posición normal, iluminadas desde arriba, como ocurre normalmente. La Figura 6.42 ilustra los estímulos que utilizaron Farroni y sus colaboradores. Un asterisco sobre el estímulo indica que los bebés lo miraron durante más tiempo que al otro componente de la pareja. Si ninguno de los estímulos está marcado con un asterisco, significa que el bebé no indicó preferencia —y, como se puede ver, esos pares de estímulos son los que tienen menor parecido con una cara iluminada desde arriba— (véase la ***Figura 6.42***).

Una revisión de la bibliografía, realizada por Johnson (2005), sugiere que la preferencia de los bebés por las

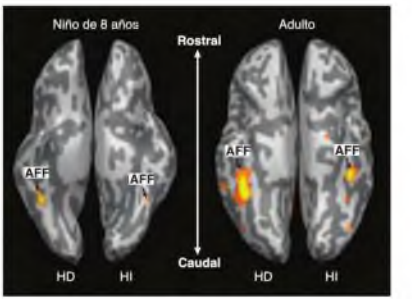


FIGURA 6.41 Respuesta de la circunvolución fusiforme a las caras

Vistas ventrales «exageradas» correspondientes a un niño de 8 años de edad y a un adulto que participaron en el estudio de Golarai *et al.* (2007), en las que pueden verse las regiones de la circunvolución fusiforme que se activaron al ver caras. El AFF es mucho más grande en los adultos.

(Por cortesía de Golijeh Golarai, Department of Psychology, Stanford University.)

caras está mediada por una vía subcortical, rápida y de baja frecuencia espacial, que existe en los niños recién nacidos. Este circuito se conserva en muchos adultos con prosopagnosia causada por una lesión cortical, que pueden darse cuenta de que están mirando una cara aunque no puedan reconocerla, e incluso pueden reconocer expresiones faciales como alegría, miedo o ira. (Este fenómeno se examinará con mayor detalle en el Capítulo 11, que trata de la emoción.) La vía subcortical asegura que los bebés mirarán las caras, lo cual aumenta los vínculos sociales con otros seres humanos, al igual que facilita el desarrollo de los circuitos de la corteza cerebral sensibles a las caras.

FIGURA 6.42 Preferencia del bebé recién nacido por ver estímulos que se parecen a caras

El asterisco encima de un estímulo indica que los bebés pasaron más tiempo mirándolo que al otro integrante de la pareja. Si no se marca ningún estímulo con un asterisco, el bebé no indicó preferencia.

(Adaptado de Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Zulian, L., Faraguna, D., and Csibra, G. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, 102, 17245–7250.)

booksmedicos.org

Un estudio de Le Grand y cols. (2001) descubrió que la experiencia de ver caras en una época temprana de la vida juega un papel decisivo en el desarrollo de las capacidades necesarias para reconocerlas en lo sucesivo. Los investigadores examinaron la capacidad de sujetos (con edades comprendidas entre 9 y 21 años) que habían nacido con cataratas congénitas para reconocer pequeñas diferencias entre pares de caras. Estos sujetos no habían podido ver más que luz y oscuridad hasta que se les intervino quirúrgicamente a los 62-187 días de edad, lo que hizo posible que tuvieran una visión normal. La privación visual temprana tuvo como consecuencia una deficiencia grave, en comparación con los sujetos de control, de la capacidad de reconocer diferencias de rasgos faciales.

Un estudio de seguimiento, efectuado por Le Grand y cols. (2003), examinó a personas que habían nacido con cataratas en un solo ojo. Debido a la inmadurez del cerebro del recién nacido, la información visual recibida por un único ojo se transmite solamente a la corteza visual contralateral (recuérdese que antes en este capítulo se indicó que no es correcto decir que cada hemisferio recibe información visual solo del ojo contralateral; sin embargo, esto no se aplica a bebés recién nacidos), lo que significa que el hemisferio derecho de una persona que ha nacido con una catarata en el ojo izquierdo no recibe información visual normalizada hasta que se le extirpa la catarata. Le Grand y sus colaboradores plantearon la siguiente hipótesis: puesto que la circunvolución fusiforme derecha juega un papel decisivo en el reconocimiento facial, las personas con cataratas congénitas en el ojo izquierdo tendrían un reconocimiento de rostros deficiente, pero las que hubieran nacido con cataratas en el ojo derecho tendrían una discriminación normal. Y eso es exactamente lo que encontraron.

Dicho sea de paso, hay tres modos básicos por los cuales podemos reconocer una cara individual: diferencias de rasgos (p. ej., el tamaño y forma de los ojos, la nariz y la boca), diferencias de su contorno (forma general de la cara) y diferencias en la configuración de las características (p. ej., la distancia entre los ojos o entre la nariz y la boca). En la Figura 6.43 se ilustran dichas diferencias en una serie de caras compuestas, obtenidas del estudio de Le Grand y cols. (2003). (Se puede ver que la cara situada en el extremo izquierdo es la misma en cada fila.) Así, las caras de la fila superior tienen diferentes rasgos: ojos y bocas de fotografías de diferentes personas (la nariz es siempre la misma); las caras de la fila del medio son todas de la misma persona, pero el contorno de las caras tiene una forma diferente, y en la fila inferior hay diferentes configuraciones de rasgos de un individuo. En estas últimas caras, la distancia entre los ojos y entre los ojos y la boca se ha modificado, por lo que las diferencias de configuración son las más difíciles de detectar, de modo que a las personas con privación visual temprana les costaba el reconocimiento de esta configuración (véase la ***Figura 6.43***).

Como se verá en el Capítulo 17, las personas con un trastorno autista no logran un desarrollo normal de las relaciones sociales con los demás. De hecho, en los casos graves no dan señales de reconocer que existen otras personas. Grelotti, Gauthier y Schultz (2002) encontraron que pacientes con trastorno autista tenían una deficiente capacidad de reconocer rostros, y que al ver rostros no se activaba en ellos la circunvolución fusiforme. Los autores especulan con que la falta de interés por otras personas, debido a las anomalías cerebrales que causan el autismo, lleva a una falta de la motivación que normalmente promueve la adquisición de experiencia en reconocer rostros cuando el niño está creciendo. En el Capítulo 17 se revisa el autismo más detenidamente.

El síndrome de Williams es un trastorno genético causado por una mutación en el cromosoma 7. Las personas que padecen esta enfermedad presentan, por lo general, déficits intelectuales, pero a menudo manifiestan un interés desmesurado por la música. Habitualmente son muy sociables, encantadoras y amables. Muestran un gran interés por otras personas y pasan más tiempo observando sus caras de cerca. Suelen ser mejores en el

FIGURA 6.43 Caras compuestas

Las caras de la fila de arriba contienen diferentes características: ojos y bocas de fotos de diferentes personas. En la fila del medio, todas las caras son de la misma persona, pero el contorno de las caras tiene formas diferentes. Lafila de abajo contiene diferentes configuraciones de características de una individual: se ha alterado la distancia entre los ojos y entre los ojos y la boca.

(Tomado de Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. *Nature Neuroscience*, 2003, *6*, 1108-1112. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

reconocimiento de caras que las personas sin este síndrome. Un estudio de imagen funcional realizado por Golarai y cols. (2010) encontró que el área fusiforme de caras era más grande en las personas con síndrome de Williams, y que el tamaño del AFF se correlacionaba positivamente con la capacidad de reconocer caras, datos que no resultan sorprendentes.

Percepción del movimiento

No solo necesitamos saber qué son las cosas, sino también dónde están y adónde se dirigen. Sin la capacidad de percibir la dirección y velocidad del movimiento de los objetos, no podríamos predecir dónde se encontrarán ni podríamos alcanzar los objetos (o evitar que ellos nos alcancen). En este apartado se estudia la percepción del movimiento y, en el apartado final, la percepción de la localización.

ESTUDIOS CON ANIMALES DE LABORATORIO

Una de las regiones de la corteza extraestriada —el área V5, también conocida como área TM *(temporal medial)*— incluye neuronas que responden al movimiento. Así, las lesiones de esta región alteran marcadamente la capacidad de los monos para percibir los estímulos en movimiento (Siegel y Andersen, 1986). El área V5 recibe información directamente de la corteza estriada y varias regiones de esta, así como del tubérculo cuadrigémino superior, que participa en el control de los reflejos visuales, incluyendo el control reflejo de los movimientos oculares.

Poder determinar con exactitud la dirección y velocidad del movimiento de un objeto es una capacidad importante: el objeto en movimiento puede ser una presa intentando escapar, un depredador que intenta atraparnos o un objeto que nos han lanzado e intentamos coger (o evitar que nos golpee). Si queremos seguir con precisión la pista de un objeto en movimiento, la información recibida por V5 debe mantenerse actualizada. De hecho, los axones que transmiten información desde el sistema magnocelular son gruesos y muy mielinizados, lo que aumenta la velocidad de conducción de los potenciales de acción. Petersen, Miezin y Allman (1988) registraron la respuesta de neuronas del área V4 y V5 y, como puede verse en la Figura 6.44, la información visual llegó a las neuronas de V5 antes que a las de V4, cuyas neuronas están implicadas en el análisis de la forma y el color (véase la ***Figura 6.44***).

El *input* procedente del tubérculo cuadrigémino superior contribuye de algún modo a la sensibilidad al movimiento de las neuronas del área V5. Rodman, Gross y Albright (1989, 1990) encontraron que las lesiones que se restringen a la corteza estriada o al tubérculo cuadrigémino superior no suprimen la sensibilidad al movimiento de las neuronas de V5, pero la lesión de ambas regiones sí lo produce. Aún no se sabe cuál es el

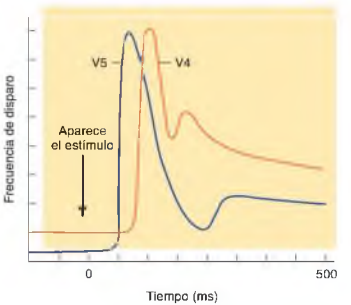


FIGURA 6.44 Respuestas de las neuronas de las áreas V4 y V5

Observe que las neuronas sensibles al movimiento de área V5 respondieron antes a los estímulos presentados en su campo receptor, y dejaron de responder antes que las neuronas sensibles a la forma y el color del área V4. Esta respuesta más rápida y más breve es lo que cabría esperar de neuronas implicadas en percibir la velocidad de un objeto en movimiento y la dirección del movimiento.

(Adaptado de Petersen, S., Miezin, F., and Allman, J. Transient and sustained responses in four extrastriate visual areas of the owl monkey. *Experimental Brain Research*, 1988, 70, 55-60.)

papel que desempeñan estas dos fuentes de *input*, pero está claro que ambas proporcionan información útil: Scagraves y cols. (1987) hallaron que los monos podían seguir detectando el movimiento después de lesiones en la corteza estriada, pero tenían dificultades para estimar la velocidad de dicho movimiento.

Una región contigua al área V5, el área TSM o *temporal superior medial*, recibe información sobre el movimiento desde V5 y analiza más esta información. Las neuronas del área TSM responden a patrones de movimiento complejos, incluyendo movimientos radiales, circulares y en espiral (para una revisión, véase Vaina, 1998). Una función importante de esta región —en particular, de la región dorsolateral de TSM o TSMd— parece ser el análisis del **flujo óptico.** Cuando nos movemos en nuestro entorno, o cuando los objetos de nuestro entorno cambian de posición respecto a nosotros, se modifican el tamaño, la forma y la localización de las particularidades del entorno en nuestra retina. Imaginemos la imagen que se ve en una cámara de vídeo a medida que

flujo óptico Movimiento complejo de puntos del campo visual provocado por los movimientos del observador en su entorno. Aporta información sobre la distancia relativa de los objetos respecto al observador y la dirección relativa del movimiento.

booksmedicos.org

avanzamos por una calle enfocando la lente de la cámara delante de nosotros. Supongamos que nuestro recorrido pasa por la derecha de un buzón de correos: la imagen del buzón se irá haciendo poco a poco más grande; por último, cuando pasemos junto a él, su imagen girará a la izquierda y desaparecerá, puntos de la acera se desplazarán hacia atrás y las ramas de los árboles bajo los que caminamos se desplazarán hacia arriba. Así pues, el análisis del movimiento relativo de los elementos visuales del entorno —el flujo óptico— nos indicará hacia dónde nos dirigimos, la rapidez con la que nos aproximamos a diferentes lugares que están delante de nosotros y si pasamos por la izquierda o la derecha (o por encima o por debajo) de ellos. El punto hacia el cual nos dirigimos no se mueve, pero el resto de los puntos de la escena visual se desplazan, alejándose de él. Por ello, ese punto es llamado *centro de expansión*. Si seguimos moviéndonos en la misma dirección, acabaremos chocando con un objeto que se sitúe en el centro de expansión. También podemos valernos del flujo óptico para determinar si un objeto que se aproxima hacia nosotros nos golpeará o pasará de largo.

Bradley y cols. (1996) registraron la actividad de neuronas individuales del área TSMd en monos y encontraron que neuronas determinadas respondían selectivamente a la ampliación de los focos de expansión localizados en regiones determinadas del campo visual. Estas neuronas compensaban los movimientos oculares, lo que significa que su activación identificaba el lugar del entorno hacia el que se estaba moviendo el animal. (La capacidad del sistema visual de compensar los movimientos oculares se discute en el próximo subapartado de este capítulo.) Por su parte, Britten y Van Wezel (1998) descubrieron que la estimulación eléctrica del TSMd alteraba la capacidad del mono para percibir la dirección en la que evidentemente se estaba orientando. Así pues, parece ser que, en efecto, estas neuronas son decisivas para juzgar la dirección de avance a partir del flujo óptico.

ESTUDIOS CON SUJETOS HUMANOS

Percepción del movimiento. Estudios de neuroimagen funcional sugieren que dentro del surco temporal inferior del cerebro humano se encuentra un área V5 (llamada habitualmente TM/TSM) sensible al movimiento (Dukelow y cols., 2001). Sin embargo, un estudio más reciente indica que dicha región se localiza en la corteza occipital lateral, entre los surcos occipitales lateral e inferior (Annese, Gazzaniga y Toga, 2005). En este sentido, Annese y sus colaboradores examinaron secciones de cerebros de individuos fallecidos, teñidas para detectar la presencia de mielina. Como acabamos de ver, el área V5 recibe una densa proyección de gruesos axones muy mielinizados, por lo que la tinción de mielina puso de manifiesto la localización de esta región (véase la ***Figura 6.45***).

Las lesiones bilaterales del cerebro humano que incluyen al área V5 producen dificultades para percibir el movimiento —**acinetopsia**—. Por ejemplo, Zihl y cols. (1991) refirieron el caso de una mujer con una lesión bilateral de la corteza occipital lateral y el área TM/TSM.

La paciente L. M. presentaba una pérdida casi total de la percepción del movimiento. No podía cruzar una calle sin semáforos, ya que no podía estimar la velocidad a la que se movían los coches. Aunque podía percibir los movimientos, decía que le resultaba muy desagradable mirar los objetos que se movían. Por ejemplo, cuando hablaba con otra persona evitaba mirarle a la boca, porque sus movimientos la alteraban. Cuando los investigadores le pidieron que intentara detectar en el laboratorio los movimientos de un estímulo visual, ella dijo: «primero el objeto está completamente quieto. Luego, de repente, salta hacia arriba y hacia abajo». (Zihl y cols., 1991, p. 2.244.) Podía ver que el estímulo cambiaba constantemente de posición, pero no tenía una sensación de movimiento.

acinetopsia Incapacidad de percibir el movimiento, debida a una lesión del área V5 (también llamada TSM) de la corteza visual de asociación.

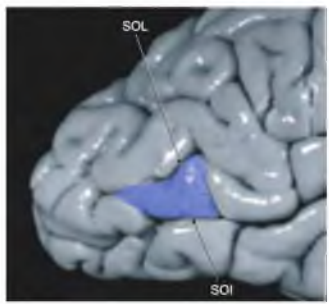


FIGURA 6.45 Localización del área visual V5
La localización de esta área (también denominada TM/TSM o TSM+) en el encéfalo humano se identificó mediante una tinción que reveló la existencia de una densa proyección de gruesos axones, muy mielinizados (SOI = surco occipital inferior; SOL = surco occipital lateral).
(Tomado de Annese, J., Gazzaniga, M. S., and Toga, A. W. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 1043-1044. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Walsh y cols. (1998) emplearon estimulación magnética transcraneal (EMT) para inactivar temporalmente el área TM/TSM en sujetos humanos normales. Los investigadores hallaron que, durante la estimulación, los sujetos no podían detectar cuál de los diversos objetos presentados en una pantalla de ordenador se estaba moviendo, pero cuando se interrumpía la corriente eléctrica, los sujetos no tenían dificultad para detectar el movimiento. Por tanto, la corriente no influía en la capacidad de los sujetos para detectar los estímulos que cambiaban de forma. (**Represente Postefectos del movimiento** en **MyPsychLab** para observar un interesante fenómeno relacionado con el movimiento.)

Flujo óptico. Como hemos visto en el subapartado previo, las neuronas del área TSMd del cerebro del mono responden al flujo óptico, una fuente importante de información sobre la dirección que está siguiendo el animal. En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Peuskens y cols. (2001), se observó que el área TM/TSM se activaba cuando las personas juzgaban la dirección en la que iban mientras veían una presentación mostrando flujo óptico.

Forma a partir del movimiento. La percepción del movimiento puede incluso ayudarnos a percibir las formas tridimensionales —un fenómeno conocido como *forma a partir del movimiento*—. Johansson (1973) demostró cuánta información se puede obtener del movimiento. Para ello, vistió a varios actores de negro y les colocó pequeñas luces en distintos puntos del cuerpo: muñecas, codos, hombros, caderas y pies; luego los grabó en una habitación oscura mientras realizaban diversas actividades, como andar, correr, saltar, cojear, hacer flexiones o bailar con otro actor que también llevaba luces. Aunque los espectadores que vieron las grabaciones solo pudieron ver una configuración de luces en movimiento sobre un fondo oscuro, pudieron percibir fácilmente que se trataba de un ser humano en movimiento y pudieron identificar las actividades que el actor estaba ejecutando. Estudios posteriores (Kozlowski y Cutting, 1977; Barclay, Cutting y Kozlowski, 1978) demostraron que los sujetos podían incluso decir, con bastante precisión, el sexo del actor que llevaba las luces. Al parecer, las señales clave para este reconocimiento las proporcionaba la cantidad relativa de movimientos de hombros y caderas de los actores al caminar. (**Represente Forma a partir del movimiento** en **MyPsychLab** para observar una demostración de este fenómeno.)

McCleod y cols. (1996) sugirieron que la capacidad de percibir una forma a partir del movimiento no implica al área V5, y señalaron que la paciente L. M. (estudiada por Zhil y cols. 1991) podía reconocer a las personas representadas solo por puntos de luz en movimiento, *aunque no podía percibir los movimientos en sí mismos.* Vaina y sus colaboradores (citado por Vaina, 1998) observaron un paciente con una lesión en la zona medial del lóbulo occipital derecho que presentaba justo las alteraciones opuestas. Era el paciente R. A., quien podía percibir el movimiento —incluso un flujo óptico complejo, radial y circular—, pero no podía percibir formas a partir del movimiento. Así pues, la percepción de movimiento y la percepción de formas a partir del movimiento implican regiones diferentes de la corteza visual de asociación.

En un estudio de neuroimagen funcional, de Grossman y cols. (2000), se encontró que cuando las personas veían un vídeo que mostraba formas a partir del movimiento, se activaba una pequeña región situada en el lado ventral del extremo posterior del surco temporal superior. Se observó también actividad en el hemisferio derecho, tanto si las imágenes se presentaban en el campo visual izquierdo o en el derecho. Grossman y Blake (2001) encontraron que esta región se activaba incluso cuando los sujetos *imaginaban* que estaban viendo puntos de luz representando formas a partir de movimiento (véase la ***Figura 6.46***). Y Grossman, Battelli y Pascual-Leone (2005) descubrieron que la inactivación de dicha área mediante estimulación magnética transcraneal altera la percepción de la forma a partir del movimiento.

La percepción de la forma a partir del movimiento podría parecer un fenómeno sin importancia fuera del laboratorio. Sin embargo, este fenómeno ocurre en

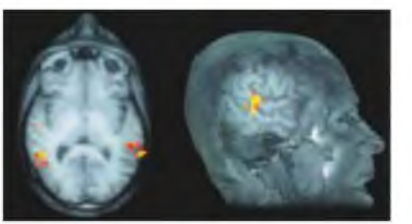


FIGURA 6.46 Respuestas al ver formas a partir del movimiento

Esta figura muestra las vistas horizontales y laterales de la actividad neuronal que se produjeron mientras el sujeto estaba viendo vídeos de movimiento biológico, como los que se presentan en **Forma a partir del movimiento** en **MyPsychLab.** La máxima actividad se observa en una pequeña región del borde ventral del extremo posterior del surco temporal superior, principalmente en el hemisferio derecho.

(Tomado de Grossman, E. D., and Blake, R. *Vision Research*, 2001, 41, 1475-1482. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

circunstancias naturales y parece implicar mecanismos cerebrales diferentes de los implicados en la percepción de objetos normal. Por ejemplo, como vimos en el prólogo de este capítulo, las personas con agnosia visual a menudo pueden seguir percibiendo *acciones* (como las de alguien que simula agitar algo en un cuenco o repartir las cartas de una baraja), aunque no puedan reconocer visualmente los objetos. Pueden reconocer a un amigo por su forma de andar, aunque no lo puedan reconocer por su cara.

Lê y cols. (2002) presentaron el caso del paciente S. B., un hombre de 30 años que había sufrido una extensa lesión bilateral en la vía ventral debido a una encefalitis que había padecido a la edad de 3 años. Como consecuencia, no podía reconocer objetos, caras, texturas o colores. Sin embargo, podía percibir el movimiento y podía incluso coger un balón cuando se le lanzaba. Además, podía reconocer los movimientos de los brazos y las manos de otras personas al imitar actividades cotidianas, como cortar algo con un cuchillo o cepillarse los dientes, y podía reconocer por su forma de andar a las personas que conocía.

Movimiento biológico. Como hemos visto antes en este capítulo, las neuronas del área corporal extraestriada (ACE) se activan cundo se ven partes del cuerpo humano. En un estudio de neuroimagen, realizado por Pelphrey y cols. (2005), se mostró a los sujetos imágenes generadas por ordenador de una persona que realizaba movimientos de manos, ojos y boca. (Repare en que los sujetos estaban percibiendo el movimiento realizado por un ser humano, no forma a partir del movimiento de puntos aislados de luz, como se describió en el subapartado previo.) Los investigadores encontraron que los movimientos de diferentes partes del cuerpo activaban diferentes lugares, localizados justo por delante del ACE.

Compensación de los movimientos oculares. Hasta aquí nos hemos ocupado únicamente del movimiento de objetos en el campo visual. Pero, si una persona mueve los ojos, la cabeza o todo su cuerpo, la imagen en la retina se desplazará incluso si todo en su campo visual permanece estable. Por supuesto, a menudo *ambos* tipos de movimientos ocurrirán al mismo tiempo. Para el sistema visual, el problema consiste en determinar cuál de esas imágenes se debe al movimiento de los objetos en el entorno y cuál a los movimientos de los ojos, la cabeza o el cuerpo de la persona.

Para explicar este problema, pensemos en cómo se ve la página de este libro mientras la leemos. Si se pudiera grabar un vídeo de una de nuestras retinas, veríamos que la imagen de la página que allí se proyecta está en constante movimiento a medida que los ojos hacen varios movimientos sacádicos a lo largo de una línea y luego pasan bruscamente al inicio de la línea siguiente. Sin embargo, la página nos parece totalmente inmóvil. Por otra parte, si miramos un elemento aislado de la página (digamos, un punto al final de una frase) y luego movemos la página mientras seguimos el punto con la mirada, tendremos la impresión de que el libro se mueve, aunque la imagen en la retina permanece relativamente estable. (Pruebe a hacerlo.) Pensemos después en las imágenes que se producen en la retina mientras conducimos entre un tráfico denso, moviendo constantemente los ojos en torno nuestro para mantener la pista de nuestra localización y la de otros coches que se mueven en varias direcciones, a diferente velocidad. En esta situación no solo estamos percibiendo el mero movimiento de objetos, sino también el flujo óptico, lo cual nos ayuda a seguir la trayectoria de unos objetos respecto a otros y respecto a nosotros mismos.

Haarmeier y cols. (1997) comunicaron el caso de un paciente con daño bilateral de la corteza extraestriada que no podía compensar el movimiento de la imagen producido por los movimientos de los ojos y de la cabeza: cuando movía los ojos, le parecía que el mundo se estaba moviendo en la dirección opuesta. Efectivamente, sin la capacidad de compensar los movimientos de los ojos y de la cabeza, cualquier movimiento de una imagen retiniana se percibe como un movimiento del entorno. A partir de datos obtenidos en estudios con sujetos humanos mediante EEG y MEG (magnetoencefalografía) y de registro de neuronas individuales en monos, Thier y cols. (2001) sugirieron que dicha compensación implica a la corteza extraestriada que se sitúa en la confluencia de los lóbulos temporal y parietal, cerca de una región que participa en el análisis de las señales procedentes del sistema vestibular. En efecto, los investigadores observaron que, cuando los pacientes con lesiones en dicha región mueven los ojos, la falta de compensación de estos movimientos hace que se sientan muy mareados.

Percepción de la localización espacial

El lóbulo parietal interviene en la percepción espacial y somatestésica, y para realizar esta tarea recibe información visual, auditiva, somatestésica y vestibular. El daño del lóbulo parietal afecta a la ejecución de una serie de tareas que requieren percibir y recordar la localización de objetos y controlar los movimientos oculares y de las extremidades. Y la vía dorsal de la corteza visual de asociación finaliza en la corteza parietal posterior.

En la Figura 6.47 se representa la anatomía de la corteza parietal posterior. Podemos ver una vista dorsal «exagerada» del hemisferio izquierdo de un cerebro humano. Nos interesan en particular cinco regiones

booksmedicos.org

localizadas en el interior del **surco intraparietal (SIP):** se delimitan las regiones IPA, IPL, IPV, IPC e IPM (regiones anterior, lateral, ventral, caudal y medial del SIP). (Véase la ***Figura 6.47***.)

Estudios de registro de neuronas individuales, realizados en monos, y de neuroimagen funcional, en seres humanos, indican que las neuronas del SIP participan en la atención visual y el control de los movimientos oculares sacádicos (IPL e IPV), control visual de los movimientos de alcanzar y señalar objetos (IPV e IPM), control visual de los movimientos de las manos para asir y manipular objetos (IPA), y percepción de profundidad basada en la estereopsia (IPC) (Snyder, Batista y Andersen, 2000; Culham y Kanwisher, 2001; Astafiev y cols., 2003; Tsao y cols., 2003; Frey y cols., 2005).

Goodale y colaboradores (Goodale y Milner, 1992; Goodale y cols., 1994; Goodale y Westwood, 2004) sugirieron que la función principal de la vía dorsal de la corteza visual es guiar acciones más que solo percibir la localización espacial. Como establecieron inicialmente Ungerleider y Mishkin (1982), la vía ventral y la dorsal

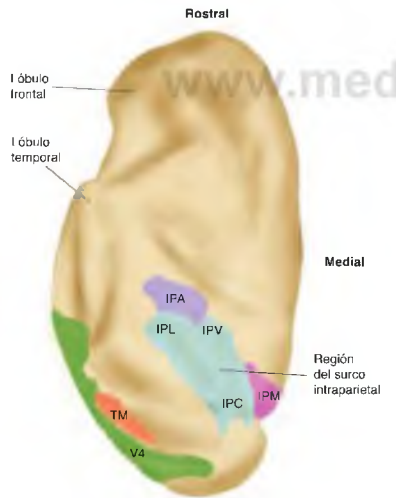


FIGURA 6.47 Corteza parietal posterior

Esta vista dorsal «hinchada» del hemisferio izquierdo de un encéfalo humano muestra la anatomía de la corteza parietal posterior.

(Adaptado de Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., et al. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 4689-4699.)

nos indican «qué» es un objeto y «dónde» se localiza, aunque Goodale y sus colaboradores propusieron que los términos más adecuados serían «qué» y «*cómo*». En primer lugar, señalaron que la corteza visual del lóbulo parietal posterior tiene abundantes conexiones con regiones del lóbulo central implicadas en el control de los movimientos oculares, los movimientos de alcance de las extremidades y los movimientos de prensión de manos y dedos. En segundo lugar, advirtieron que lesiones de la vía dorsal pueden producir alteraciones de los movimientos guiados visualmente. (En el Capítulo 8 se analiza con más detalle el papel de la corteza parietal posterior en el control de los movimientos.) Mencionaron el caso de una mujer con lesión de la vía dorsal que no tenía dificultades para reconocer dibujos (es decir, tenía ilesa la vía ventral), pero sí para asir objetos (Jakobson y cols., 1991). La paciente podía percibir fácilmente la diferencia de tamaño de cubos de madera colocados delante de ella, pero no lograba ajustar la distancia entre el dedo pulgar y el índice al tamaño de la pieza que iba a agarrar. En contraposición, una paciente con una intensa agnosia visual provocada por lesión de la vía ventral no podía distinguir entre cubos de madera de diferentes tamaños, pero *podía* adecuar la distancia entre el dedo pulgar y el índice para asirlos. Realizaba este ajuste mediante la visión, antes de llegar a tocarlos (Milner y cols. 1991; Goodale y cols. 1994). En un estudio de neuroimagen funcional de esta paciente (James y cols., 2003) se encontró un grado de actividad normal en la vía dorsal mientras asía los objetos, especialmente en el surco intraparietal anterior (IPA), implicado en manipular y asir objetos.

La hipótesis del equipo de Goodale parece razonable. Ciertamente, la vía dorsal participa en la percepción de la localización de los objetos en el espacio —pero entonces, si su papel principal es dirigir los movimientos, *tieneque* estar implicada en la localización de esos objetos. ¿Cómo, si no, podría dirigir los movimientos hacia ellos?—. Además, tiene que tener información acerca del tamaño y la forma de los objetos, si no, ¿cómo podría controlar la distancia entre el pulgar y el índice?

Dos estudios de neuroimagen funcional aportan más pruebas de que la vía dorsal interviene en el control visual del movimiento. Valyear y cols. (2006) presentaron fotografías de pares de estímulos alargados, uno tras otro, y observaron qué regiones del cerebro respondían a la diferencia entre los dos estímulos. Así, encontraron que una región de la vía ventral respondía de forma diferente a pares de estímulos que se diferenciaban por su forma (p. ej., un tenedor y un clarinete), pero no

▷ **surco intraparietal (SIP)** Final de la vía dorsal de la corteza visual de asociación. Participa en la percepción de la localización, en la atención visual y en el control de los movimientos de ojo y mano.

booksmedicos.org

distinguía entre el mismo objeto mostrado en diferentes orientaciones (p. ej., algo inclinado 45° a la derecha de la vertical y otro inclinado 45° a la izquierda). Por el contrario, una región de la vía dorsal distinguía diferentes orientaciones, pero no cambios en la identidad de los dos objetos. En un estudio de seguimiento publicado al año siguiente (Rice y cols., 2007), se presentó a los sujetos fotografías de dos tipos distintos de objetos: unos que se podían asir, como tenedores y martillos, y otros que no, como tractores y muebles. Los investigadores encontraron que, como en el caso anterior, la región de la vía dorsal no respondía a los cambios de identidad de los objetos, pero distinguía entre orientaciones. No obstante, distinguía entre orientaciones solo de los estímulos que una persona puede asir, pero *no distinguía* entre las orientaciones de fotos de estímulos que no se pueden aprehender, como los tractores o los muebles.

Un fascinante (y delicioso) estudio con niños pequeños demuestra la importancia de la comunicación entre las vías dorsal y ventral del sistema visual (DeLoache, Uttal y Rosengren, 2004). Los investigadores dejaron jugar a los niños con juguetes grandes: un tobogán por el que podían trepar y deslizarse, una silla en la que se podían sentar y un coche de juguete en el que podían entrar. Después de que los niños hubieran jugado con y sobre los juguetes, se les sacó de la habitación, los grandes juguetes se reemplazaron por versiones idénticas en miniatura y se volvió a introducir a los niños en el cuarto de juegos. Cuando los niños jugaban con los juguetes en miniatura, actuaban como si estuvieran haciéndolo con las versiones grandes: intentaban trepar por el tobogán, sentarse en la silla o entrar en el coche. **Represente Disociación entre percepción y acción** en **MyPsychLab** para ver el vídeo de un niño de 2 años intentando subirse a un coche de juguete. Dice varias veces «¡Adentro!» y se vuelve hacia su madre, al parecer pidiéndole ayuda. Los autores sugieren que esta conducta del niño refleja que las conexiones entre las vías dorsal y ventral aún no han madurado. La vía ventral reconoce la identidad de los objetos y la vía dorsal su tamaño, pero estos dos sistemas no comparten suficientemente la información.

Somos conscientes de que hemos presentado gran cantidad de información en este apartado —y estamos seguros de que el lector opina lo mismo—. Pruebas de la importancia del sistema visual son el hecho de que aproximadamente el 25 % de nuestra corteza cerebral se dedica a esta modalidad sensitiva, así como los muchos descubrimientos que se están haciendo en los laboratorios que se ocupan en descubrir interesantes datos sobre la visión. En la ***Figura 6.48*** se muestra la localización de las regiones que componen la vía ventral y algunas de la vía dorsal (el resto de la vía dorsal se encuentra en el surco intraparietal, que se ilustra en la Figura 6.47). En la ***Tabla 6.3*** se enumeran dichas regiones y se resumen sus funciones principales.

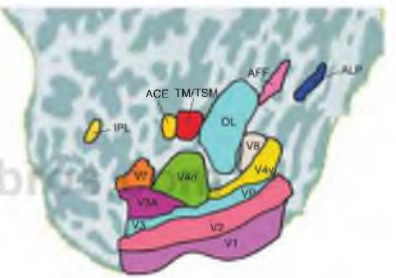


FIGURA 6.48 Componentes de las vías ventral y dorsal de la corteza visual

Algunos de los componentes principales de la vía ventral y la vía dorsal de la corteza visual de asociación. Esta vista es similar a la de la Figura 6.32(e).

(Adaptado de Tootel, R. B. H., Tsao, D., and Vanduffel, W. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 3981-3989.)

TABLA 6.3 Regiones de la corteza visual humana y sus funciones

Región de la corteza visual humana	Nombre de la región (si es diferente)	Función
V1	Corteza estriada	Pequeños módulos que analizan la orientación, el movimiento, la frecuencia espacial, la disparidad retiniana y el color
V2		Análisis más exhaustivo de la información procedente de V1
Vía ventral		
V3 + VP		Análisis más exhaustivo de la información procedente de V2

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

TABLA 6.3 (Continuación)

Región de la corteza visual humana	Nombre de la región (si es diferente)	Función
V3A		Procesamiento de la información visual en todo el campo visual del ojo contralateral
V4d/V4v	V4 dorsal/ventral	Análisis de la forma Procesamiento de la constancia del color V4d – campo visual superior V4v – campo visual inferior
V8		Percepción del color
OL	Complejo occipital lateral	Reconocimiento de objetos
AFF	Área facial fusiforme	Reconocimiento de rostros, reconocimiento de objetos por expertos («área fusiforme flexible»)
ALP	Área de lugar parahipocámpica	Reconocimiento de lugares determinados
ACE	Área corporal extraestriada	Percepción de partes del cuerpo distintas del rostro
Vía dorsal		
V7		Atención visual Control de los movimientos oculares
TMT/TSM	Temporal medial/ Temporal superior medial (llamada así por su localización en el cerebro del mono)	Percepción del movimiento Percepción del movimiento biológico y del flujo óptico en subregiones específicas
IPL	Área intraparietal lateral	Atención visual Control de los movimientos sacádicos de los ojos
IPV	Área intraparietal ventral	Control de la atención visual a determinados emplazamientos Control de los movimientos oculares Control visual al señalar
IPA	Área intraparietal anterior	Control visual de los movimientos de las manos: asimiento, manipulación
IPM	Área intraparietal media Región parietal del alcance (en monos)	Control visual del alcance de objetos
IPC	Área intraparietal caudal Región de disparidad parietal caudal	Percepción de profundidad basada en la estereopsia

www.booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación

La corteza visual está compuesta por el área V1 (la corteza estriada), el área V2 y dos vías de la corteza visual de asociación. La vía ventral, que finaliza en la corteza temporal inferior, se relaciona con la percepción de los objetos, por lo tanto, las lesiones de esta región alteran la percepción visual de los

booksmedicos.org

objetos. Además, neuronas individuales de la corteza temporal inferior responden mejor a estímulos complejos y continúan haciéndolo incluso si el objeto se desplaza a otra localización, cambia de tamaño, se coloca sobre un fondo diferente o queda parcialmente oculto. La vía dorsal, que acaba en la corteza parietal posterior, se relaciona con la percepción del movimiento, la localización, la atención visual y el control de los movimientos oculares y los de las manos. En la corteza visual existen, al menos, dos docenas de subregiones diferentes, dispuestas jerárquicamente. Cada región analiza una característica particular de la información visual y transfiere los resultados de este análisis a otras regiones de la jerarquía. Sin embargo, cierta información procedente de la corteza de asociación se envía de vuelta a la corteza estriada. Las neuronas de las bandas finas de V2 reciben de los *blobs* de la corteza estriada (V1) información referente al color, mientras que de las bandas gruesas y las pálidas reciben información sobre la orientación, la frecuencia espacial, el movimiento y la disparidad retiniana, procedente de las regiones *interblob* de V1. Las neuronas de las bandas pálidas y finas proyectan al área V4, inicio de la vía ventral.

El daño del área V4 suprime la constancia del color (percepción exacta del color en diferentes condiciones de iluminación), mientras que el daño del área V8 causa acromatopsia cerebral, pérdida de la visión de color, pero no de la percepción de la forma. También se ha descrito un trastorno opuesto a la acromatopsia: un paciente con una extensa lesión de la corteza extraestriada que era prácticamente ciego, pero podía reconocer los colores. Según parece, las lesiones de su cerebro habían destruido las regiones de la corteza visual de asociación responsables de la percepción de la forma, pero no las de la percepción del color.

Los estudios de neuroimagen funcional indican que regiones específicas de la corteza participan en la percepción de la forma, el movimiento y el color, y nos permiten descubrir la correspondencia entre la anatomía del sistema visual humano y el de animales de laboratorio. Los seres humanos que han sufrido un daño en la vía ventral de la corteza visual de asociación tienen dificultades para reconocer los objetos mediante la vista, aunque a menudo pueden detectar pequeños detalles —trastorno que se denomina agnosia visual—. La prosopagnosia —dificultad para reconocer rostros— se debe a lesiones del área facial fusiforme (AFF), una región situada en la base del lóbulo temporal derecho. La prosopagnosia congénita parece estar asociada con un AFF más pequeña de lo normal, y las personas con síndrome de Williams muestran un interés especial por la gente y sus caras, reconocen bien las caras, y tienen un AFF más grande de lo habitual. El desarrollo de esta región puede ser consecuencia de una amplia experiencia en ver caras. Asimismo, la experiencia con otros estímulos complejos, como criaturas artificiales (*greebles*), induce el desarrollo de circuitos neuronales dedicados a la percepción de dichos estímulos.

En el área corporal extraestriada (ACE), una región adyacente al AFF, hay neuronas que responden cuando se ven cuerpos o partes del cuerpo; a su vez, el área de lugar parahipocámpica (ALP) responde a escenas visuales que representan emplazamientos determinados. Los niños recién nacidos prefieren mirar estímulos parecidos a caras, preferencia que puede implicar mecanismos subcorticales. Los bebés privados de *input* visual durante los primeros meses debido a cataratas congénitas presentan en etapas posteriores de la vida dificultades para discriminar rostros. El área facial fusiforme no se desarrolla en personas con autismo, posiblemente por una falta de motivación para adquirir experiencia en reconocer la cara de otras personas.

La lesión del área V5 (también llamada área TM) afecta a la capacidad del animal para percibir el movimiento, mientras que la lesión de la corteza parietal posterior altera la percepción de la localización espacial de los objetos. El daño de la corteza visual de asociación humana que corresponde a la región V5 dificulta la percepción del movimiento, produciendo un trastorno conocido como acinetopsia. Además, la estimulación magnética transcraneal de V5 provoca una alteración temporal, y los estudios de neuroimagen funcional demuestran que la percepción de estímulos en movimiento activa esta región. Tanto en monos como en seres humanos, el área TSMd, una región de la corteza extraestriada adyacente al área V5, al parecer está especializada en percibir el flujo óptico, una de las señales que utilizamos para percibir la dirección en la que avanzamos.

La capacidad de percibir formas a partir del movimiento —reconocimiento de movimientos complejos de personas indicados mediante luces situadas en diferentes partes de su cuerpo—

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

probablemente se relacione con la capacidad de reconocer a las personas por su modo de andar. Según parece, esta capacidad depende de una región de la corteza cerebral situada en el margen ventral del extremo posterior del surco temporal superior. La corteza visual de asociación recibe información del sistema motor sobre los movimientos oculares e información de la corteza visual sobre el movimiento de la imagen retiniana, y determina qué movimientos se deben al movimiento de la cabeza y de los ojos, y cuáles a movimientos producidos en el entorno.

Algunas personas con agnosia visual causada por lesiones en la vía ventral conservan la capacidad de percibir el significado de acciones mímicas o de reconocer a amigos por su forma de andar, lo que indica que la vía dorsal de la corteza visual de dichas personas está intacta en gran parte. La mayor parte de la corteza visual de asociación del final de la vía dorsal se localiza en el surco intraparietal: las regiones IPL e IPV participan en la atención visual y el control de los movimientos sacádicos de los ojos; las regiones IPV y IPM lo hacen en el control visual de los movimientos de alcance y señalamiento de objetos; la región IPA, en el control visual de asir y manipular objetos, y la región IPC, en la percepción de la profundidad de la estereopsia.

Goodale y su equipo sugieren que la principal función de la vía dorsal de la corteza visual de asociación se califica mejor por «cómo» que por «dónde». La función de la corteza parietal posterior en el control del alcance, aprehensión y manipulación de objetos requiere información, procedente de la visual, acerca del movimiento, la profundidad y la localización.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Algunos psicólogos están interesados en los procesos de «arriba abajo» que ocurren en la percepción visual —esto es, los efectos del contexto al percibir estímulos ambiguos—. Por ejemplo, si nos encontramos en una cocina poco iluminada y vemos una forma que igual puede ser una rebanada de pan que una carta, es más probable que percibamos el objeto como una rebanada de pan. ¿En qué lugar del cerebro podría afectar la información contextual a la percepción?

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

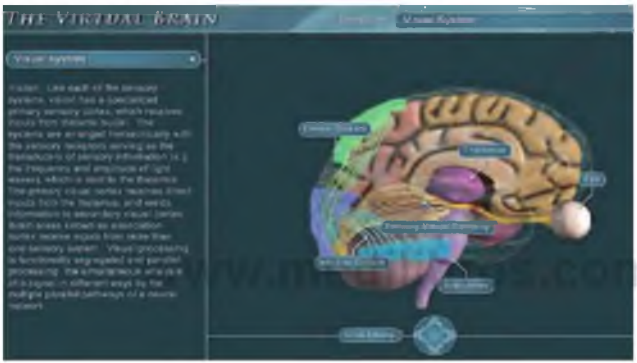
1. Describa las características de la luz y el color, resuma la anatomía del ojo y sus conexiones con el encéfalo, y explique la transducción de la información visual.
2. Describa la codificación de la información visual por parte de los fotorreceptores y las células ganglionares de la retina.
3. Explique la corteza estriada y cómo reaccionan sus neuronas ante la orientación y el movimiento, la frecuencia espacial y la textura.
4. Explique cómo responden las neuronas de la corteza estriada a la disparidad retiniana y el color, y describa la organización modular de la corteza estriada.
5. Describa la anatomía de la corteza de asociación visual y explique la localización y las funciones de las dos vías de análisis visual que se encuentran en esa zona.
6. Explique la percepción del color por parte de las neuronas de la vía ventral.
7. Describa la función de la vía ventral en la percepción de caras, cuerpos, objetos e imágenes de lugares.
8. Describa cómo responden las neuronas de la vía dorsal al movimiento y la localización, y explique los efectos del daño cerebral en la percepción de estas características.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ SISTEMA VISUAL

El encéfalo humano dedica más corteza al sistema visual que a cualquier otra modalidad sensitiva. Circuitos neuronales distintos transportan y analizan aspectos cualitativamente diferentes de la visión. El módulo **Sistema visual** del encéfalo virtual muestra las regiones encefálicas dedicadas a la detección, el análisis y la percepción de los estímulos visuales.



booksmedicos.org

capítulo

7

La audición, los sentidos corporales y los sentidos químicos

Sumario

■ **Audición**
- El estímulo
- Anatomía del oído
- Células ciliadas auditivas y transducción de la información auditiva
- La vía auditiva
- Percepción del tono
- Percepción del volumen
- Percepción del timbre
- Percepción de la localización espacial
- Percepción de sonidos complejos

Resumen intermedio

■ **Sistema vestibular**
- Anatomía del aparato vestibular
- Las células receptoras
- La vía vestibular

Resumen intermedio

■ **Sentidos corporales**
- Los estímulos
- Anatomía de la piel y sus órganos receptores
- Percepción del estímulo cutáneo
- Las vías somatosensitivas
- Percepción del dolor

Resumen intermedio

■ **Gusto**
- Los estímulos
- Anatomía de las papilas gustativas y de las células gustativas
- Percepción de la información gustativa
- La vía gustativa

Resumen intermedio

■ **Olfato**
- El estímulo
- Anatomía del aparato olfatorio
- Transducción de información olfatoria
- Percepción de olores específicos

Resumen intermedio

booksmedicos.org

Sara, de 9 años, intentaba pensar en otra cosa, pero el dolor punzátil que sentía en el pulgar era continuo. Unas horas antes su hermano había cerrado de golpe la puerta del coche sobre él.

«¿Por qué me duele tanto, papá?», preguntó lastimosamente.

«Quiero ayudarte, corazón», le respondió. «El dolor puede ser útil, pero estoy seguro de que no es divertido».

«¿Qué quieres decir con útil?», le preguntó asombrada. «¿Quieres decir que es bueno para mí?». Miraba a su padre con reproche.

«Bueno, probablemente este no es el momento de hablarte sobre las ventajas del dolor, porque es difícil apreciarlas cuando lo estás sufriendo». En sus ojos empezó a aparecer un indicio de interés. Desde pequeña, a Sara le encantaba que su padre le explicara cosas, incluso cuando sus explicaciones resultaban algo confusas.

«Ya sabes», dijo, «hay algunas personas que nunca sienten dolor. Nacen de esa manera».

«¿De verdad?» Sus ojos se abrieron mucho. «¡Qué suerte!»

«No, realmente no la tienen. Sin el sentido del dolor se hacen daño a sí mismos. Cuando tocan algo caliente, no reciben la suficiente información como para apartarse, incluso aunque la mano se esté quemando. Si el agua de la ducha está demasiado caliente, no notan que se están abrasando. Si los zapatos no ajustan bien, presentan ampollas enormes sin saber qué les pasa. Si se caen y se doblan el tobillo —o incluso se rompen un hueso— no perciben que les esté pasando nada malo y su lesión empeorará. Algunas personas que no tenían la capacidad de sentir dolor murieron cuando les reventó el apéndice, porque no sabían que algo malo estaba sucediendo en su interior».

Sara miró con aire pensativo. La explicación de su padre pareció distraerla de su dolor.

«Los padres de los niños que no pueden sentir dolor dicen que es difícil enseñarles a evitar el peligro. Cuando una niña hace algo que le causa dolor, aprende rápidamente a evitar repetirlo. ¿Recuerdas cuando tenías 3 años y pusiste los pies sobre la rejilla del calefactor en la casita de campo? Acababas de salir de la ducha y te quemaste las plantas de los pies».

«Lo *recuerdo*», dijo. «Sí, me compraste una bolsa de dulces de maíz para que olvidara cuánto me dolía».

«Así es. Tu mamá y yo te habíamos dicho que la rejilla del calefactor era peligrosa cuando estaba encendida pero tuviste que comprobarlo por ti misma para aprender a alejarte de ella. Sentimos dolor cuando partes de nuestro cuerpo resultan dañadas. Las células deterioradas producen sustancias químicas que captan las terminaciones nerviosas y los nervios envían mensajes al cerebro de que algo malo está sucediendo. Nuestro cerebro intenta automáticamente alejarnos de lo que sea que nos está dañando —y también aprendemos a sentir temor ante ello. Después de quemarte los pies en la rejilla te mantenías alejada de ella incluso cuando llevabas puestos los zapatos. Los niños que no sienten dolor pueden aprender a estar lejos de cosas peligrosas, pero no es un tipo automático de aprendizaje que sea instintivo. Tienen que prestar atención todo el tiempo, y si bajan la guardia, es fácil que se hagan daño. El dolor no es divertido, pero es difícil sobrevivir sin él».

«Supongo que es así», dijo Sara con desgana. Se miró el pulgar vendado, y al caer de repente en la cuenta de cuánto le dolía le hizo llorar de nuevo. «Pero el dolor podría irse ahora porque ya me ha enseñado todo lo que necesitaba saber».

Hemos dedicado un capítulo específicamente a la visión. Sin embargo, el resto de las modalidades sensitivas deben compartir uno solo. Esta desigual distribución del espacio refleja la importancia relativa de la visión para nuestra especie y la cantidad proporcional de investigación que se le ha dedicado. Este capítulo se divide en cinco secciones principales, que tratarán la audición, el sistema vestibular, los sentidos corporales, el gusto y el olfato.

Audición

Para la mayoría de las personas, la audición es el segundo sentido de mayor importancia. El valor de la comunicación verbal convierte la audición en algo incluso más importante que la visión en algunos aspectos. Por ejemplo, una persona ciega puede conversar con otras con mayor facilidad que una sorda aunque, por supuesto, las personas sordas pueden utilizar el lenguaje de signos

booksmedicos.org

para conversar entre sí. Los estímulos acústicos también proporcionan información sobre las cosas que no están a la vista, y nuestros oídos trabajan igual en la oscuridad. En esta sección se describen la naturaleza del estímulo, los receptores sensitivos, los mecanismos encefálicos dedicados a la audición y algunos detalles sobre la fisiología de la percepción auditiva.

El estímulo

Nosotros oímos sonidos, que producen los objetos que vibran y ponen en movimiento las moléculas de aire. Cuando un objeto vibra, sus movimientos hacen que las moléculas de aire que lo rodean se condensen y se alteren (se separen) alternativamente, lo que produce ondas que viajan desde el objeto a unos 1.125 km por hora. Si la vibración se sitúa entre las 30 y 20.000 veces por segundo aproximadamente, estas ondas estimularán a las células receptoras situadas en nuestros oídos y se percibirán en forma de sonido (véase la ***Figura 7.1***).

En el Capítulo 6 vimos que la luz tiene tres dimensiones perceptivas —tono, brillo y saturación— que se corresponden con las dimensiones físicas. De forma análoga, los sonidos varían en su tono, volumen y timbre. El **tono** percibido de un estímulo auditivo está determinado por la frecuencia de la vibración, que se mide en **hercios (Hz)**, o ciclos por segundo (el término se estableció en honor de Heinrich Hertz, un físico alemán del siglo XIX). El **volumen** es función de la intensidad —el grado con el que las condensaciones y rarefacciones del aire difieren entre sí. Las vibraciones más fuertes de un objeto producen ondas sonoras más intensas y por ello más fuertes. El **timbre** proporciona información sobre la naturaleza del sonido particular —por ejemplo, el sonido de un oboe o el silbato de un tren. La mayoría de los estímulos acústicos naturales son complejos y constan de varias frecuencias diferentes de vibración. La combinación particular determina el timbre del sonido (véase la ***Figura 7.2***).

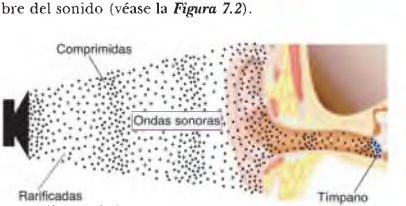


FIGURA 7.1 Ondas sonoras

Los cambios en la presión producidos por las ondas sonoras desplazan el tímpano hacia dentro y hacia fuera. Las moléculas de aire están más juntas en las regiones de mayor presión y más separadas en las de menor presión.

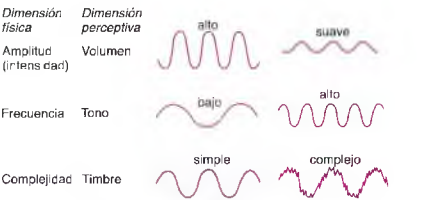


FIGURA 7.2 Dimensiones física y perceptiva de las ondas sonoras

El sistema auditivo se encarga de la singular tarea de analizar las vibraciones que alcanzan nuestro oído. Por ejemplo, podemos comprender el habla, reconocer la emoción de una persona en su propia voz, apreciar la música, detectar el acercamiento de un vehículo u otra persona o reconocer el sonido emitido por un animal. Podemos reconocer no solo cuál es la fuente de un sonido sino dónde se localiza.

Anatomía del oído

La Figura 7.3 muestra una sección a través del oído y del conducto auditivo e ilustra el aparato de los oídos medio e interno (véase la ***Figura 7.3***). El sonido se canaliza por medio del *pabellón auditivo u oreja* (oído externo) y a través del conducto auditivo hasta el **tímpano**, que vibra con el sonido.

El *oído medio* consta de una región hueca situada detrás del tímpano, que ocupa un volumen equivalente a unos 2 ml. Contiene los huesos del oído medio, llamados **huesecillos del oído**, que vibran gracias al tímpano. El **martillo** se conecta con el tímpano y transmite vibraciones por medio del **yunque** y el **estribo** hasta la cóclea o **caracol**, la estructura que contiene los receptores. La placa base del estribo presiona contra la membrana que hay debajo de la **ventana oval**, la abertura situada en la apófisis ósea que rodea a la cóclea (mire de nuevo a la ***Figura 7.3***).

▷ **tono** Una dimensión del sonido que puede percibirse; corresponde a la frecuencia fundamental.
▷ **hercio (Hz)** Ciclos por segundo.
▷ **volumen** Una dimensión del sonido que puede percibirse; corresponde a la intensidad.
▷ **timbre** Una dimensión del sonido que puede percibirse; corresponde a la complejidad.
▷ **tímpano** La membrana que separa el oído externo del medio.
▷ **huesecillos** Uno de los tres huesos del oído medio.
▷ **martillo** El «martillo»; el primero de los tres huesecillos.
▷ **yunque** El «yunque»; el segundo de los tres huesecillos.
▷ **estribo** El «estribo»; el último de los tres huesecillos.
▷ **cóclea** La estructura en forma de caracol del oído interno que contiene los mecanismos transductores auditivos.

booksmedicos.org

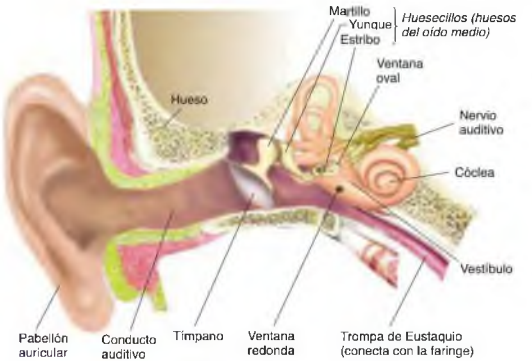


FIGURA 7.3 El aparato auditivo

La cóclea es parte del *oído interno.* Está llena de líquido; por lo tanto, los sonidos transmitidos a través del aire deben transferirse a un medio líquido. Este proceso es normalmente muy poco eficaz —el 99,9 % de la energía transmitida por el aire se dispersaría si el aire incidiera directamente sobre la ventana oval de la cóclea. La cadena de huesecillos actúa como un medio sumamente eficaz de transmisión de la energía. Los huesos proporcionan una ventaja mecánica, de modo que la placa base del estribo hace excursiones más fuertes contra la ventana oval que el tímpano contra el martillo.

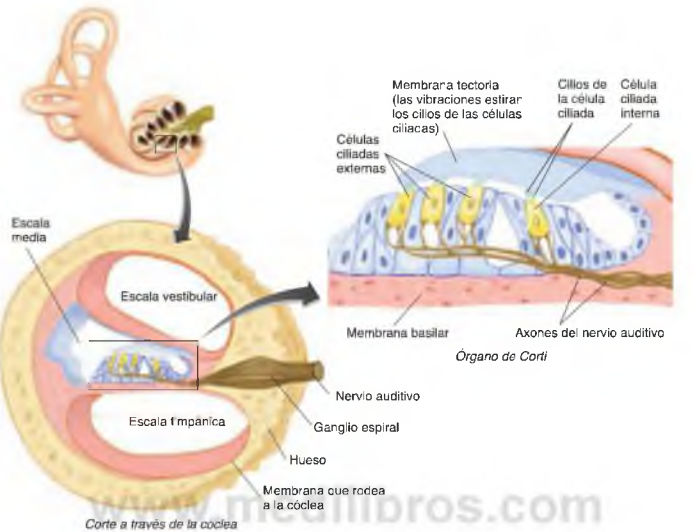
El nombre *cóclea* deriva de la palabra griega *kokhlos,* o «caracol». Tiene de hecho forma de caracol, con vueltas de dos y tres cuartos de un cilindro de 35 mm de longitud que se ahusan de forma gradual. La cóclea se divide longitudinalmente en tres secciones, la *rampa vestibular* («escalera vestibular»), la *rampa media* («escalera media») y la *rampa timpánica* («escalera timpánica»), como se muestra en la ***Figura 7.4***. El órgano receptor, conocido como **órgano de Corti,** consta de la *membrana basilar,* las *células ciliadas* y la *membrana tectoria.* Las células del receptor auditivo se llaman **células ciliadas,** y están ancladas, a través de las **células de Deiters** cilíndricas, a la **membrana basilar.** Los cilios de las células ciliadas pasan a través de la *membrana reticular,* y los extremos de algunos de ellos se unen a la **membrana tectoria,** que es bastante rígida, y que se proyecta por encima a modo de repisa (véase la ***Figura 7.4***). Las ondas sonoras hacen que la membrana basilar se mueva en relación a la membrana tectoria, lo que curva los cilios de las células ciliadas. Esta flexión produce potenciales del receptor.

Georg von Békésy —en una vida de relevantes investigaciones sobre las cócleas de varias especies, desde cadáveres humanos a elefantes— encontró que la energía vibratoria ejercida sobre la ventana oval hace que la membrana basilar se combe (von Békésy, 1960). Debido a las características físicas de la membrana basilar, la porción que se comba en mayor medida queda determinada por la frecuencia del sonido: los sonidos de frecuencia elevada hacen que se combe la base de la membrana —el extremo más cercano a la ventana oval—.

La Figura 7.5 muestra este proceso en una cóclea que se ha enderezado parcialmente. Si la cóclea fuera un sistema cerrado, ninguna vibración se transmitiría a través de la ventana oval, dado que los líquidos son en esencia incompresibles. Sin embargo, hay una abertura cubierta de membrana, la **ventana redonda,** que

▷ **ventana oval** Una abertura en el hueso que rodea a la cóclea que revela una membrana, contra la cual presiona la placa base del estribo, transmitiendo vibraciones sonoras al líquido que está dentro de la cóclea.
▷ **órgano de Corti** El órgano sensitivo situado sobre la membrana basilar que contiene las células ciliadas auditivas.
▷ **célula ciliada** La célula receptora del aparato auditivo.
▷ **célula de Deiters** Una célula de sostén que se encuentra en el órgano de Corti; sostiene las células ciliadas auditivas.
▷ **membrana basilar** Una membrana en la cóclea del oído interno; contiene el órgano de Corti.
▷ **membrana tectoria** Una membrana localizada por encima de la membrana basilar; sirve de protección contra la que se mueven los cilios de las células ciliadas auditivas.
▷ **ventana redonda** Una abertura en el hueso que rodea a la cóclea de oído interno que permite que las vibraciones se transmitan, a través de la ventana oval, al líquido que hay en la cóclea.

booksmedicos.org



www.mediibros.com

FIGURA 7.4 El órgano de Corti

Esta sección transversal a través de la cóclea muestra el órgano de Corti.

permite al líquido que está dentro de la cóclea moverse de atrás hacia delante. La base del estribo vibra contra la membrana que hay debajo de la ventana oval e introduce ondas sonoras de frecuencia alta o baja en la cóclea. Las vibraciones producen parte del combado hacia delante y atrás de la membrana basilar. Los cambios de presión en el líquido situado por debajo de la membrana basilar se transmiten a la membrana de la ventana redonda, que se mueve hacia dentro y fuera de forma opuesta a los movimientos de la ventana oval. Es decir, cuando la base del estribo empuja hacia dentro, la membrana que hay debajo de la ventana redonda protruye. Como veremos en una subsección posterior, diferentes frecuencias de vibraciones sonoras hacen que se comben diferentes porciones de la membrana basilar (véase la ***Figura 7.5***).

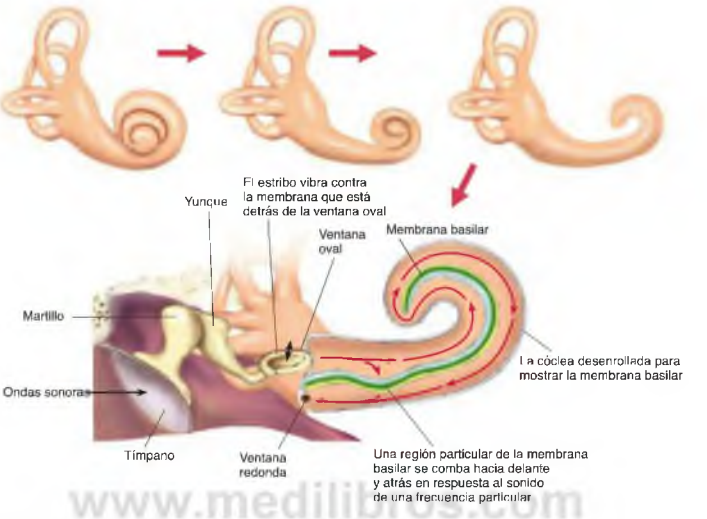
Algunas personas sufren una enfermedad del oído medio que hace que el hueso crezca sobre la ventana redonda. Como la membrana basilar no se dobla hacia atrás y hacia delante con facilidad, estas personas sufren una hipoacusia acentuada. Sin embargo, su audición puede recuperarse con una intervención quirúrgica llamada *fenestración* («realización de una ventana»), en la que se perfora un agujero muy pequeño en el hueso allí donde debería estar la ventana redonda.

Células ciliadas auditivas y transducción de la información auditiva

Hay dos tipos de receptores auditivos, las células ciliadas auditivas *internas* y *externas*, sobre la membrana basilar. Las células ciliadas contienen **cilios** («pestañas»), finos apéndices en forma de cabello, dispuestas en filas en función de su altura. La cóclea humana contiene unas 3.500 células ciliadas internas y 12.000 células ciliadas externas. Las células ciliadas forman sinapsis con dendritas de neuronas bipolares cuyos axones transmiten información auditiva al encéfalo. La Figura 7.6 muestra el aspecto de las células ciliadas internas y externas y la membrana reticular en una fotografía tomada

▷ **cilio** Un apéndice parecido a un cabello de una célula implicado en el movimiento o transducción de la información sensitiva; se encuentra en los receptores de los sistemas vestibular y auditivo.

booksmedicos.org



www.medilibros.com

FIGURA 7.5 Respuestas a las ondas sonoras

Cuando el estribo empuja contra la membrana que está detrás de la ventana oval, la membrana situada detrás de la ventana redonda protruye. Diferentes vibraciones sonoras de frecuencia alta y media hacen que se comben diferentes porciones de la membrana basilar. Por el contrario, las vibraciones sonoras de frecuencia baja hacen que a punta de la membrana basilar se combe en sincronía con las vibraciones.

por medio de un microscopio electrónico de barrido. Observe las tres filas de células ciliadas externas a la derecha y la única fila de células ciliadas internas a la izquierda (véase la ***Figura 7.6***).

Las ondas sonoras hacen que la membrana basilar y la membrana tectoria se comben hacia arriba y hacia abajo. Estos movimientos doblan los cilios de las células ciliadas en una dirección o la otra. Las puntas de los cilios de las células ciliadas externas se unen directamente a la membrana tectoria. Los cilios de las células ciliadas internas no tocan la membrana tectoria situada encima, pero el movimiento relativo de las dos membranas hace que el líquido presente dentro de la cóclea fluya a través de ella, haciendo que se inclinen también hacia atrás y hacia delante.

Los cilios contienen un núcleo de filamentos de actina rodeado de filamentos de miosina y estas proteínas aportan rigidez y dureza (Flock, 1977). Los cilios adyacentes están ligados entre sí por filamentos elásticos conocidos como **uniones de punta**. Cada unión está unida al extremo de un cilio y al lado de un cilio adyacente. Los puntos de unión, conocidos como **placas de inserción,** se ven oscuras en el microscopio electrónico. Como veremos, los potenciales del receptor surgen en las placas de inserción (véase la ***Figura 7.7***).

Normalmente, las uniones de punta se estiran levemente, lo que significa que están bajo un grado pequeño de tensión. De este modo, el movimiento del haz de los cilios en la dirección del más corto de ellos estira más estas fibras de unión, mientras que el movimiento en la dirección opuesta las relaja. La flexión de los haces de cilios produce potenciales del receptor (Pickles y Corey, 1992; Hudspeth y Gillespie, 1994; Gillespie, 1995; Jaramillo, 1995). Al contrario que el líquido que rodea a la mayoría de las neuronas, el que rodea a las células ciliadas auditivas es rico en potasio. Cada placa de inserción contiene un solo canal de cationes, que Corey y cols.

▷ **nexo de la punta** Un filamento elástico que une la punta de un cilio al lado del cilio adyacente.
▷ **placa de inserción** El punto de unión de un nexo de la punta a un cilio.

booksmedicos.org

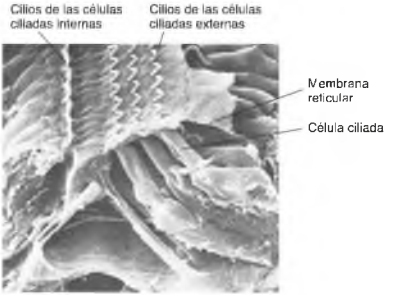


FIGURA 7.6 Órgano de Corti

Esta microfotografía realizada con microscopio electrónico de barrido de una parte del órgano de Corti muestra los cilios de las células ciliadas interna y externas.

(Microfotografía cortesía de I. Hunter-Duvar, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario).

(2004) identificaron como TRPA1, un miembro del *canal catiónico de potencial del receptor transitorio*, subfamilia A, tipo 1. Menciono la familia TRP de receptores porque, como veremos más adelante en este capítulo, esta familia incluye receptores que participan en la percepción del tacto, la temperatura y el gusto. Cuando el haz de cilios se endereza, la probabilidad de que se abra un solo canal iónico es de alrededor del 10 %. Ello significa que una pequeña cantidad de cationes K^+ y Ca^{2+} se difunde al interior del cilio. Cuando el haz se mueve hacia el más alto, el aumento de la tensión sobre las uniones de punta abre todos los canales iónicos, aumenta el flujo de cationes hacia los cilios y la membrana se despolariza. Como resultado de ello, la liberación del neurotransmisor por la célula ciliada se incrementa. Cuando el haz se mueve en la dirección opuesta, hacia el cilio más corto, la relajación de los nexos de la punta permite cerrarse a los canales iónicos abiertos. La entrada de cationes cesa, la membrana se hiperpolariza y la liberación del neurotransmisor disminuye (véase la ***Figura 7.8***).

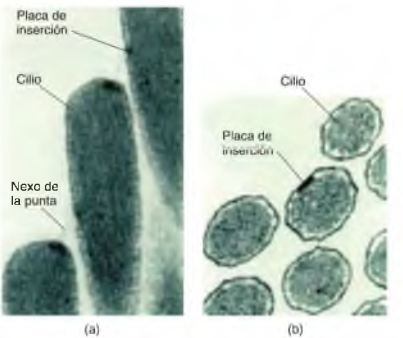


FIGURA 7.7 Aparato de transducción en las células ciliadas

Estas microfotografías electrónicas muestran: a) la sección longitudinal a través de tres cilios adyacentes, donde nexos de la punta, filamentos elásticos unidos a las placas de inserción, unen cilios adyacentes; y b) una sección transversa a través de varios cilios, que muestra una placa de inserción.

(Tomado de Hudspeth, A. J. and Gillespie, P. G. *Neuron*, 1994, 12, 1-9.)

La vía auditiva

CONEXIONES CON EL NERVIO COCLEAR

El órgano de Corti envía información auditiva al encéfalo por medio del **nervio coclear,** una rama del nervio auditivo (octavo par craneal). Las neuronas que dan lugar a los axones aferentes que viajan a través de este nervio son del tipo bipolar. Sus cuerpos celulares residen en el *ganglio del nervio coclear.* Este ganglio se llama también *ganglio espiral* porque consta de aglomerados de cuerpos celulares dispuestos en una espiral debido al enroscamiento de la cóclea. Estas neuronas presentan prolongaciones axónicas, capaces de mantener los potenciales de acción, que sobresalen desde los extremos del cuerpo celular. El extremo de una prolongación actúa como una dendrita, respondiendo con potenciales postsinápticos excitadores cuando las células ciliadas auditivas liberan el neurotransmisor. Los potenciales postsinápticos excitadores desencadenan potenciales de acción en los axones del nervio auditivo, que forman sinapsis con neuronas del bulbo raquídeo (remítirse a la ***Figura 7.4***).

Cada nervio coclear contiene unos 50.000 axones aferentes. Las dendritas de en torno al 95 % de estos axones forman sinapsis con las células ciliadas internas (Dallos, 1992). Estos axones son gruesos y están mielinizados. El restante 5 % de fibras sensitivas del nervio coclear forman sinapsis con el grupo mucho más numeroso de células ciliadas externas, con una relación de aproximadamente una fibra por cada treinta células ciliadas externas. Estos axones son finos y no están mielinizados. De este modo, aunque las células ciliadas internas representan solo el 29 % del número total de células receptoras, sus conexiones con los nervios

▷ **nervio coclear** La rama del nervio auditivo que transmite información auditiva desde la cóclea hasta el encéfalo.

booksmedicos.org

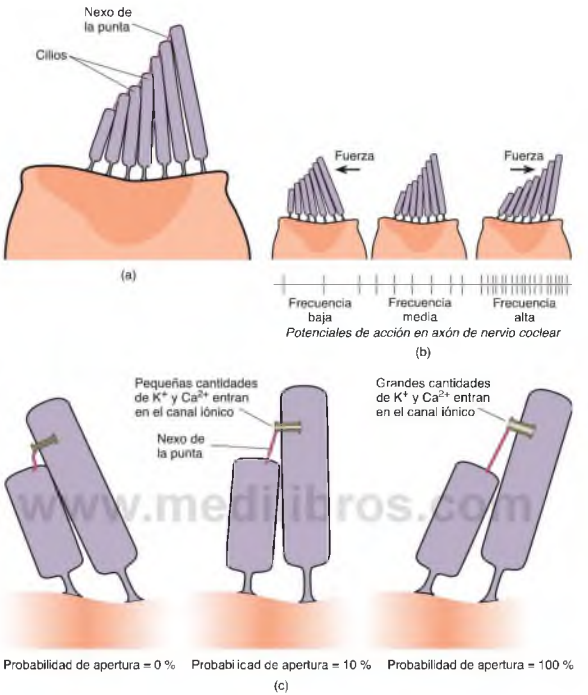


Figura 7.8 Transducción en las células ciliadas del oído interno

(a) La figura muestra el aspecto de los cilios de una célula ciliada auditiva. (b) El movimiento del haz de los cilios hacia el más alto incrementa la frecuencia de disparo del axón neural coclear unido a la célula ciliada, mientras que el movimiento en sentido opuesto a la más alta lo reduce. (c) El movimiento hacia el cilio más alto incrementa la tensión sobre los nexos de la punta, lo que abre los canales iónicos y aumenta la entrada de iones K^+ y Ca^{2+}. El movimiento hacia el cilio más corto quita tensión a los nexos de la punta, lo que permite a los canales iónicos cerrarse, deteniendo la entrada de cationes.

auditivos indican que tienen una importancia primordial en la transmisión de la información auditiva al sistema nervioso central (SNC).

Estudios fisiológicos y conductuales confirman las deducciones extraídas del análisis de las conexiones sinápticas de los dos tipos de células ciliadas: las células ciliadas internas son necesarias para la audición normal. De hecho, Deol y Gluecksohn-Waelsch (1979) encontraron que una cepa mutante de ratones cuyas cócleas contenían *solo* células ciliadas externas no oía en absoluto aparentemente. Estudios posteriores indican que las células ciliadas externas son células *efectoras*, implicadas en alterar las características mecánicas de la membrana basilar y así de influir en los efectos de las vibraciones sonoras sobre las células ciliadas internas. Expondré el papel de las células ciliadas externas en la sección sobre la codificación del tono.

El nervio coclear contiene axones tanto eferentes como aferentes. La fuente de los axones eferentes es el complejo olivar superior, un grupo de núcleos en el

booksmedicos.org

bulbo raquídeo; de este modo, las fibras eferentes constituyen el **haz olivococlear.** Las fibras forman sinapsis directamente sobre las células ciliadas externas y sobre las dendritas que sirven a las células ciliadas internas. El neurotransmisor en la sinapsis aferente es el glutamato. Los botones terminales eferentes secretan acetilcolina, que ejerce un efecto inhibidor sobre las células ciliadas.

EL SISTEMA AUDITIVO CENTRAL

La anatomía de los componentes subcorticales del sistema auditivo es más complicada que la del sistema visual. En lugar de dar una descripción verbal detallada de las vías, les remitiré a la ***Figura 7.9***. Observe que los axones entran en el **núcleo coclear** del bulbo raquídeo y establecen sinapsis allí. La mayoría de las neuronas del núcleo coclear envían axones al **complejo olivar superior,** localizado también en el bulbo raquídeo. Los axones de las neuronas en estos núcleos pasan a través de un gran haz de fibras llamado **lemnisco lateral** hasta el colículo inferior, localizado en la región dorsal del mesencéfalo. Las neuronas envían allí sus axones al núcleo geniculado medial del tálamo, que envía sus axones a la corteza auditiva del lóbulo temporal. Como puede ver, hay muchas sinapsis a lo largo de la vía que complican el proceso. Cada hemisferio recibe información de los dos oídos pero sobre todo del contralateral. La información auditiva se transmite al cerebelo y también a la formación reticular.

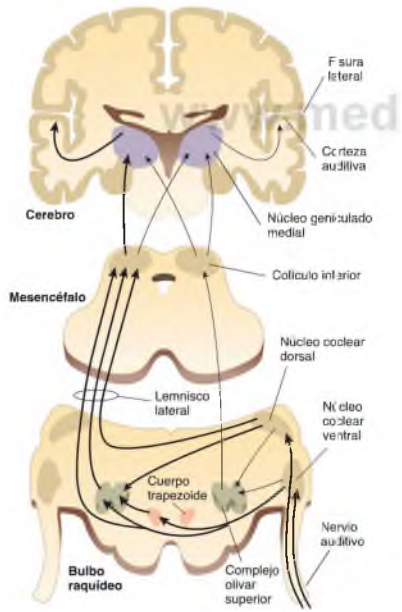


FIGURA 7.9 Vías del sistema auditivo
Las principales vías se indican con flechas gruesas.

Si desenrolláramos la membrana basilar en una tira plana y siguiéramos los axones aferentes que sirven a puntos sucesivos a lo largo de su longitud, alcanzaríamos puntos sucesivos en los núcleos del sistema auditivo y finalmente puntos sucesivos a lo largo de la superficie de la corteza auditiva primaria. El extremo *basal* de la membrana basilar (el extremo que mira a la ventana oval, que responde a las frecuencias más altas) está representado en la zona más medial en la corteza auditiva y el extremo *apical* está representado en la zona más lateral. Debido a que, como veremos, diferentes partes de la membrana basilar responden mejor a diferentes frecuencias de sonido, esta relación entre la corteza y la membrana basilar se denomina **representación tonotópica** (de «tono» y *topos* que significa «lugar»).

Como vimos en el Capítulo 6, la corteza visual está dispuesta de forma jerárquica. Los módulos en la corteza estriada (corteza visual primaria) analizan las características de la información visual y pasan los resultados de este análisis de las subregiones de la corteza extraestriada, que realizan análisis adicionales y pasan la información a otras regiones, lo que culmina en los más altos niveles de corteza asociativa visual en los lóbulos parietal y temporal inferior. El corriente dorsal, que termina en la corteza parietal, participa en la percepción de la localización («dónde»), mientras que el corriente ventral, que termina en la corteza temporal inferior, participa en la percepción de la forma («qué»).

La corteza auditiva parece disponerse de un modo análogo. La corteza auditiva primaria está oculta en el banco superior de la fisura lateral. La **región del núcleo,**

▷ **haz olivococlear** Un haz de axones eferentes que viajan desde el complejo olivar del bulbo raquídeo hasta las células ciliadas auditivas de la cóclea.
▷ **núcleo coclear** Una de un grupo de núcleos en el bulbo raquídeo que recibe información auditiva de la cóclea.
▷ **complejo olivar superior** Un grupo de núcleos en el bulbo raquídeo; implicados en las funciones auditivas, incluida la localización de la fuente de sonido.
▷ **lemnisco lateral** Una banda de fibras que discurren en sentido superior a través del bulbo raquídeo y la protuberancia; lleva fibras del sistema auditivo.
▷ **representación tonotópica** Un mapa organizado de forma topográfica de diferentes frecuencias de sonidos que se representa en una región particular del encéfalo.
▷ **región del núcleo** La corteza auditiva primaria, localizada en una circunvolución en la superficie dorsal del lóbulo temporal.

booksmedicos.org

que contiene la corteza auditiva primaria, consta en realidad de tres regiones, y cada una recibe un mapa tonotópico de información auditiva de la división ventral del núcleo geniculado medial (Kaas, Hackett y Tramo, 1999; Hackett, Preuss y Kaas, 2001; Poremba y cols., 2003; Petkov y cols., 2006). El primer nivel de corteza asociativa auditiva, la **región cinturón,** rodea a la corteza auditiva primaria, en gran medida como la corteza extraestriada rodea a la corteza visual primaria (estriada). La región cinturón, que consta de al menos siete divisiones, recibe información de la corteza auditiva primaria y de las divisiones dorsal y medial del núcleo geniculado medial. El mayor nivel de corteza asociativa auditiva, la **región del paracinturón,** localizada ventral al paracinturón lateral, recibe información de la región cinturón y de las divisiones del núcleo geniculado medial que también se proyectan a la región del cinturón (véase la ***Figura 7.10***).

Como vimos en el Capítulo 6, la corteza asociativa visual está dispuesta en dos corrientes —dorsal y ventral— que participan en la percepción de la forma y la localización de los estímulos visuales, respectivamente. La corteza asociativa auditiva se dispone de forma análoga en dos corrientes. La corriente anterior, que empieza en la región del paracinturón anterior, participa en el análisis de sonidos complejos. La corriente posterior, que empieza en la región del paracinturón posterior, participa en la localización del sonido (Rauschecker y Tian, 2000; Rauschecker y Scott, 2009) (mire de nuevo a la ***Figura 7.10***). El estudio de las funciones de estas corrientes se describirá más adelante.

Percepción del tono

Como hemos visto, la dimensión perceptiva del tono corresponde a la dimensión física de la frecuencia. La cóclea detecta la frecuencia por dos medios: frecuencias moderadas a altas mediante codificación por lugar y frecuencias bajas por codificación por frecuencia. A continuación se describen estos dos tipos de codificación.

CODIFICACIÓN POR LUGAR

El trabajo de von Békésy y de los colaboradores que le siguieron nos ha demostrado que, debido a la construcción mecánica de la cóclea y la membrana basilar, los estímulos acústicos de diferentes frecuencias hacen que diferentes partes de la membrana basilar se comben hacia delante y atrás. La Figura 7.11 ilustra el grado de deformación a lo largo de la longitud de la membrana basilar producida por un estímulo con tonos de diversas frecuencias. Observe que las frecuencias más altas producen un mayor desplazamiento en el extremo basal de la membrana (el extremo más cercano al estribo) (véase la ***Figura 7.11***).

Estos resultados indican que al menos algunas frecuencias de ondas sonoras se detectan por medio de la **codificación por lugar.** En este contexto un código representa un medio por el que las neuronas pueden representar información. Así, si las neuronas de un extremo de la membrana basilar se excitan gracias a frecuencias altas y las del otro extremo se excitan por frecuencias bajas, podemos decir que la frecuencia del sonido está *codificada* por las neuronas particulares que se activan. A su vez, la activación de axones particulares

▷ **región del cinturón** El primer nivel de corteza auditiva asociativa; rodea la corteza auditiva.
▷ **región del paracinturón** El segundo nivel de corteza auditiva asociativa; rodea a la región del cinturón.
▷ **codificación por lugar** El sistema por el que la información sobre diferentes frecuencias se codifica mediante diferentes localizaciones en la membrana basilar.

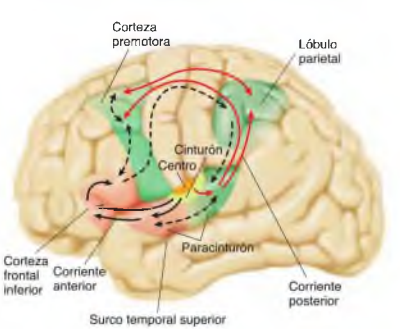


FIGURA 7.10 La corteza auditiva

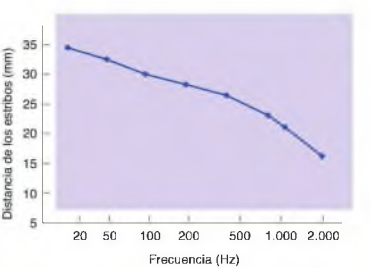


FIGURA 7.11 Codificación anatómica del tono
Estímulos de diferente frecuencias deforman al máximo diferentes regiones de la membrana basilar.
(Adaptado de von Békésy, G. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1949, 21, 233-245.)

booksmedicos.org

en el nervio coclear habla al encéfalo sobre la presencia de frecuencias particulares de sonido.

Las pruebas a favor de la codificación por lugar proceden de varias fuentes. Las dosis altas de antibióticos como la kanamicina y la neomicina provocan una degeneración de las células ciliadas auditivas. El daño comienza en el extremo basal de la cóclea y progresa hacia el extremo apical; este patrón puede verificarse sacrificando animales experimentales después de administrarles los antibióticos durante periodos variables. Stebbins y cols. (1969) vieron que la muerte progresiva de células ciliadas inducida por un antibiótico va muy paralela a la hipoacusia progresiva: las frecuencias más altas son las primeras en perderse y las más bajas las últimas.

Pruebas convincentes de la codificación por el lugar que existe en la cóclea humana vienen de la eficacia de los implantes cocleares. Los **implantes cocleares** son dispositivos que se usan para restaurar la audición de personas con una sordera causada por el daño de las células ciliadas. La parte externa del implante coclear consta de un micrófono y un procesador electrónico de señal miniaturizado. La parte interna contiene una serie muy fina y flexible de 16-22 electrodos, que el cirujano introduce cuidadosamente en la cóclea de tal forma que siga el giro en forma de caracol y termine apoyada a lo largo de toda la longitud de la membrana basilar. Cada electrodo de la serie estimula una parte diferente de la membrana basilar. La información procedente del procesador de señal pasa a los electrodos por medio de bobinas planas de alambre, implantadas por debajo de la piel (véase la ***Figura 7.12***).

FIGURA 7.12 Una niña con un implante coclear
El micrófono y el procesador se llevan sobre el pabellón auricular y la pieza de la cabeza contiene una bobina que transmite señales al implante..

El objetivo principal de un implante coclear es restaurar la capacidad de una persona de comprender una conversación. Debido a que la mayor parte de la información acústica en el habla está contenida en frecuencias que son demasiado altas para representarse de forma precisa mediante una codificación por frecuencia, el electrodo multicanal se diseñó con la intención de duplicar la codificación por tono en la membrana basilar (Copeland y Pillsbury, 2004). Cuando se estimulan diferentes regiones de la membrana basilar, la persona percibe sonidos con diferente tonos. El procesador de señal de dispositivo externo analiza los sonidos detectados por el micrófono y envía señales separadas a las porciones adecuadas de la membrana basilar. Este dispositivo puede trabajar bien; la mayoría de las personas con implantes cocleares pueden entender el habla lo suficientemente bien como para usar un teléfono (Shannon, 2007).

Muchas personas de la comunidad de sordos, que se comunican entre sí por medio de signos, tienen sentimientos negativos respecto a la comunicación oral. La difícil tarea de descifrar los movimientos de los labios les hace sentirse tensos. Advierten que su pronunciación es imperfecta y que su voz suena extraña a los demás. Se sienten en desventaja frente a las personas oyentes en una conversación hablada. Por el contrario, se sienten relajados y cómodos cuando se comunican con otras personas sordas.

Como otras personas que se identifican profundamente con sus culturas, los miembros de la comunidad de sordos se sienten orgullosos de su herencia común y reaccionan frente a las amenazas percibidas. Algunas personas sordas dicen que si se les diera la oportunidad de oír la rechazarían. Algunos padre sordos han expresado su felicidad cuando se han enterado de que sus hijos nacerían también sordos. Ya no temen que sus hijos no formen parte de su propia cultura de sordos.

Algunos miembros de la comunidad de sordos perciben el implante coclear como una seria amenaza a su cultura. Este dispositivo sirve sobre todo a dos grupos: las personas que se quedan sordas cuando son adultas y los niños muy pequeños (Moore y Shannon, 2009). Los implantes cocleares en adultos sordos que habían adquirido el lenguaje oral no suponen ninguna amenaza para la comunidad de sordos porque estas

▷ **implante coclear** Un dispositivo electrónico que se implanta mediante una intervención quirúrgica en el oído interno y que posibilita la audición a una persona sorda.

booksmedicos.org

personas nunca fueron miembros de esa cultura. Pero colocar un implante coclear a un niño pequeño significa que la primera educación del niño se realizará desde un enfoque oralista. Además, muchas personas sordas sienten recelo con lo que implica que la sordera sea algo que precisa ser reparado. Se ven a sí mismos como diferentes pero en absoluto defectuosos.

Como vimos antes, las células ciliadas externas son células efectoras que no contribuyen directamente al sentido de la audición. Contienen proteínas contráctiles, como las fibras musculares, y como tales fibras son capaces de movimiento. De hecho, pueden contraerse hasta un 10 % de su longitud (Brownell y cols., 1985; Zenner, Zimmermann y Schmitt, 1985). Cuando la membrana basilar vibra, el movimiento de los cilios de las células ciliadas externas abre y cierra los canales iónicos, lo que produce cambios en el potencial de membrana que provocan que los cilios se acorten y alarguen. Como las puntas de sus cilios están embebidos en la membrana tectoria, estos cambios de longitud amplifican las vibraciones de la membrana basilar. En consecuencia, la señal que reciben las células ciliadas internas aumenta.

La Figura 7.13 ilustra la importancia de las células ciliadas externas para la sensibilidad y la selectividad de frecuencia de las células ciliadas internas (Fettiplace y Hackney, 2006). Las tres *curvas de afinación* en forma de V indican la sensibilidad de células ciliadas internas individuales, que se muestran en función de la respuesta de axones nerviosos auditivos aferentes individuales a tonos puros. Los puntos bajos de las tres curvas sólidas indican que las células ciliadas responderán a un sonido débil solo si tiene una frecuencia específica —para estas células, 0,5 kHz (curva roja), 2 kHz (curva verde) o 8 kHz (curva azul). Si el sonido es más intenso, las células responderán a frecuencias por encima y por debajo de sus frecuencias repetidas. La línea discontinua indica la respuesta de la neurona «azul» después de haber destruido las células ciliadas externas. Como puede ver, esta célula pierde la sensibilidad y la selectividad: solo responderá a sonidos fuertes pero a un rango amplio de frecuencias. (véase la ***Figura 7.13***).

CODIFICACIÓN POR FRECUENCIA

Hemos visto que la frecuencia de un sonido puede detectarse mediante la codificación por lugar. Sin embargo, las frecuencias más bajas no parecen percibirse de esta forma. Las frecuencias bajas las detectan neuronas que se activan en sincronía con los movimientos del extremo apical de la membrana basilar. De este modo, las frecuencias bajas se detectan mediante una **codificación por frecuencia.**

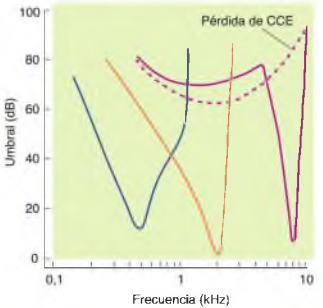


FIGURA 7.13 Curvas de ajuste
La figura muestra las respuestas de axones únicos del nervio coclear que reciben la información de las células ciliadas internas en diferentes localizaciones de la membrana basilar. Las células son más selectivas respecto a la frecuencia a intensidades de sonido bajas. La línea discontinua muestra la pérdida de sensibilidad y selectividad de la neurona de frecuencia alta después de la destrucción de las células ciliadas externas.
(Adaptado de Fettiplace, R., and Hackney, C. M. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 19-29.)

La prueba más convincente de la codificación por frecuencia del tono también viene de estudios realizados con personas con implantes cocleares. Pijl y Schwarz (1995a, 1995b) encontraron que la estimulación de un solo electrodo con pulsos de electricidad producía sensaciones de tono que eran proporcionales a la frecuencia de la estimulación. De hecho, los sujetos podían incluso reconocer melodías familiares producidas modulando la frecuencia del pulso. (Los sujetos se habían quedado sordos cuando ya habían aprendido a reconocer las melodías. Como era de esperar, las percepciones de los sujetos fueron mejores cuando se estimuló la punta de la membrana basilar y solo pudieron distinguirse frecuencias bajas mediante este método. (**Explore la percepción del tono** en **MyPsychLab**.)

Percepción del volumen

La cóclea es un órgano sumamente sensible. En ambientes muy tranquilos, un oído joven y sano se ve limitado en su capacidad de detectar sonidos en el aire por el

codificación por frecuencia El sistema por el que la información sobre diferentes frecuencias se codifica mediante la frecuencia de disparo de las neuronas en el sistema auditivo.

booksmedicos.org

ruido enmascarador de la sangre precipitándose a través de los vasos craneales más que por la sensibilidad del propio sistema auditivo. Los sonidos más débiles que pueden detectarse parecen mover la punta de las células ciliadas entre 1 y 100 picómetros (una milmillonésima parte de un metro). Consiguen su máxima respuesta cuando las puntas se mueven 100 nanómetros (Corwin y Warchol, 1991).

Los axones del nervio coclear parecen informar al encéfalo del volumen de un estímulo alterando su frecuencia de disparo. Los sonidos más intensos producen vibraciones más intensas del tímpano y los huesecillos, lo que produce una fuerza de corte más intensa sobre los cilios de las células ciliadas auditivas. Debido a ello, estas células liberan más neurotransmisor, lo que produce una frecuencia más alta de impulsos en los axones del nervio coclear. Esta explicación parece simple para los axones implicados en la codificación por lugar del tono; en este caso, el tono se indica por las neuronas que se activan y el volumen por su frecuencia de activación. Sin embargo, las neuronas del vértice de la membrana basilar que envían señales de las frecuencias más bajas lo hacen mediante su frecuencia de activación. Si se activan con mayor frecuencia, indican un tono más alto. Por lo tanto, la mayoría de los investigadores creen que el volumen de los sonidos de frecuencia baja está indicado por el número de axones que surgen de estas neuronas que se activan en un momento dado.

Percepción del timbre

Aunque los estudios de laboratorio del sistema auditivo emplean a menudo ondas sinusales puras como estímulos, estas ondas rara vez se encuentran fuera del laboratorio. En cambio, nosotros oímos sonidos con una mezcla rica de frecuencias —sonidos de timbre complejo. Por ejemplo, considere el sonido de un clarinete interpretando una nota en particular. Si lo escuchamos, podemos decir fácilmente que es un clarinete y no una flauta ni un violín. La razón que podemos dar es que estos tres instrumentos producen sonidos de diferente timbre, que nuestro sistema auditivo puede distinguir.

La Figura 7.14 muestra la onda procedente de un clarinete que toca una nota mantenida *(arriba)*. La forma de la onda se repite regularmente a la **frecuencia fundamental,** que corresponde al tono percibido de la nota. Un análisis de Fourier de la onda muestra que en realidad consta de una serie de ondas sinusales que comprende la frecuencia fundamental y muchos **armónicos,** múltiplos de la frecuencia fundamental. Diferentes instrumentos producen armónicos con diferentes intensidades (véase la ***Figura 7.14***). Los sintetizadores electrónicos simulan los sonidos de los instrumentos reales produciendo una serie de armónicos de las intensidades adecuadas, mezclándolos y pasándolos a través de un altavoz.

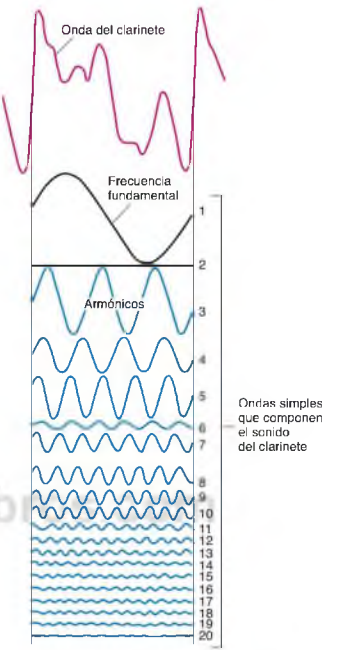


FIGURA 7.14 Ondas sonoras procedentes de un clarinete

La figura muestra la forma de una onda sonora procedente de un clarinete (arriba) y las frecuencias individuales en las que puede analizarse.

(Reproducido de *Stereo Review*, copyright © 1977 por Diamandis Communications Inc).

Cuando se estimula la membrana basilar con el sonido de un clarinete, diferentes porciones responden a cada uno de los armónicos. Esta respuesta produce un patrón codificado anatómico único de actividad en el nervio coclear, que identifican posteriormente circuitos de la corteza asociativa auditiva.

frecuencia fundamental La frecuencia menor y habitualmente más intensa de un sonido complejo; suele percibirse como el tono básico del sonido.

armónico La frecuencia de tonos complejos que se produce a múltiplos de la frecuencia fundamental.

booksmedicos.org

En realidad, el reconocimiento de los sonidos complejos no es tan sencillo. La Figura 7.14 muestra el análisis de un sonido *mantenido* de un clarinete. Pero la mayoría de los sonidos (incluidos los producidos por un clarinete) son dinámicos; es decir, su comienzo, mitad y final son diferentes entre sí. El comienzo de una nota interpretada por un clarinete (el *ataque*) contiene frecuencias que aparecen y desaparecen en unos pocos milisegundos. Y al final de la nota (el *declive*), algunos armónicos desaparecen antes que otros. Si vamos a reconocer diferentes sonidos, la corteza auditiva debe analizar una secuencia compleja de múltiples frecuencias que aparecen, cambian de amplitud y desaparecen. Y cuando considere el hecho de que puede escuchar una orquesta e identificar varios instrumentos que están interpretando simultáneamente, podrá apreciar la complejidad del análisis realizado por el sistema auditivo. Volveremos a este proceso más adelante en este capítulo.

Percepción de la localización espacial

Hasta ahora hemos expuesto solo la codificación del tono, el volumen y el timbre (y las últimas dos constituyen en realidad un análisis de frecuencia complejo). El sistema auditivo también responde a otras cualidades de los estímulos acústicos. Por ejemplo, nuestros oídos determinan muy bien si la fuente de un sonido está a nuestra derecha o izquierda. Tres mecanismos fisiológicos detectan la localización de las fuentes de sonido: nosotros usamos diferencias de fase para las frecuencias bajas (menores de aproximadamente 3.000 Hz) y las diferencias de intensidad para las frecuencias altas. Además, utilizamos un análisis del timbre para determinar la altura de la fuente de un sonido y reconocer si está delante o detrás de nosotros.

LOCALIZACIÓN POR MEDIO DE DIFERENCIAS EN EL TIEMPO DE LLEGADA Y LAS FASES

Aún con los ojos vendados podemos determinar con buena precisión la localización de un estímulo que emite un clic. Somos muy precisos juzgando el *acimut*, es decir, el ángulo horizontal (izquierdo o derecho) de la fuente de sonido respecto a la línea media de nuestro cuerpo. Las neuronas de nuestro sistema auditivo responden selectivamente a diferentes *tiempos de llegada* de las ondas sonoras a los oídos izquierdo y derecho. Si la fuente del clic está a la derecha o la izquierda de la línea media, la onda de presión del sonido alcanzará un oído antes e iniciará los potenciales de acción en primer lugar. Solo si el estímulo está de frente los oídos se estimularán a la vez. Muchas neuronas del sistema auditivo responden a los sonidos presentados a cualquiera de los oídos. Algunas de estas neuronas, especialmente aquellas del complejo olivar superior del bulbo raquídeo, responden en función de la diferencia de tiempos de llegada de las ondas sonoras producidas por clics presentados de forma *biaural* (es decir, a los dos oídos). Sus frecuencias de respuesta reflejan diferencias tan pequeñas como de una fracción de milisegundo.

Por supuesto, podemos oír sonidos continuos así como clics y también podemos percibir la localización de su fuente. Detectamos la fuente de sonidos continuos de tono bajo por medio de diferencias de fase. Las **diferencias de fase** se refieren a la llegada simultánea, a cada oído, de diferentes porciones (fases) de la onda sonora oscilante. Por ejemplo, si suponemos que el sonido viaja a 1.125 km por hora a través del aire, los ciclos adyacentes de un tono de 1.000 Hz están separados entre sí 312 mm. De este modo, si la fuente del sonido se localiza a un lado de la cabeza, un tímpano es empujado mientras que el otro es atraído. El movimiento de los tímpanos será inverso, o estará 180° *fuera de fase*. Si la fuente se localizara directamente enfrente de la cabeza, los movimientos estarían perfectamente en fase (0° fuera de fase) (véase la ***Figura 7.15***). Como algunas neuronas auditivas responden solo cuando los tímpanos (y así el combado de la membrana basilar) están al menos algo fuera de fase, las neuronas en el complejo olivar superior en el encéfalo pueden utilizar la información que proporcionan para detectar la fuente de un sonido continuo.

Un posible mecanismo que explica la capacidad del sistema nervioso de detectar retrasos muy cortos en los tiempos de llegada de dos señales lo propuso por primera vez Jeffress (1948). Él señaló que las neuronas recibían información de dos grupos de axones procedentes de los dos oídos. Cada neurona actuaba como un *detector de coincidencia;* respondía solo si recibía señales simultáneamente de sinapsis pertenecientes a dos grupos de axones. Si una señal alcanzaba los dos oídos simultáneamente, las neuronas en la mitad de la serie se activarían. Sin embargo, si la señal alcanzaba un oído antes que el otro, entonces se estimularían las neuronas más alejadas del «primer» oído (véase la ***Figura 7.16***).

De hecho, así es exactamente cómo funciona el mecanismo. Carr y Konishi (1989, 1990) obtuvieron pruebas anatómicas que apoyaron la hipótesis de Jeffress a partir del encéfalo del búho de los establos, un ave nocturna que puede detectar con mucha precisión la fuente de un sonido (como el realizado por un desafortunado ratón). La Figura 7.17 muestra un dibujo de la distribución de las ramas de dos axones, uno de cada oído, proyectándose al núcleo laminar, el análogo en el búho

diferencia de fase La diferencia en los tiempos de llegada de las ondas de sonido a cada tímpano.

booksmedicos.org

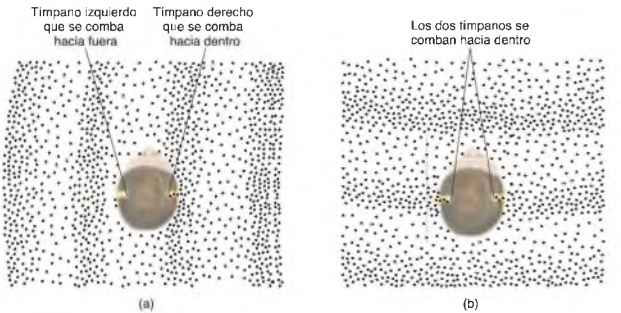


FIGURA 7.15 Localización del sonido

Este método localiza la fuente de los sonidos de frecuencia baja y media por medio de diferencias de fase. (a) Fuente de un tono de 1 000 Hz a la derecha. Las ondas de presión sobre cada tímpano están fuera de fase; un tímpano se comba hacia dentro mientras el otro lo hace hacia fuera. (b) Fuente de un sonido directamente delante. Las vibraciones de los tímpanos están sincronizadas (en fase).

de los establos a la oliva superior medial de los mamíferos. Como puede ver, los axones de los oídos ipsilateral y contralateral penetran en el núcleo desde direcciones opuestas; por lo tanto, a las neuronas localizadas en la zona dorsal dentro del núcleo las estimulan sonidos que alcancen primero el oído contralateral. (Compare las ***Figuras 7.16*** y ***7.17***). Carr y Konishi registraron unidades aisladas dentro del núcleo y encontraron que las características de la respuesta de las neuronas localizadas allí eran perfectamente compatibles con estos hechos anatómicos. (**Represente localización del sonido** en **MyPsychLab.**)

LOCALIZACIÓN POR MEDIO DE DIFERENCIAS DE INTENSIDAD

El sistema auditivo no puede detectar fácilmente diferencias de fase biaurales de estímulos de frecuencia elevada; las diferencias en las fases de tales ondas rápidas son

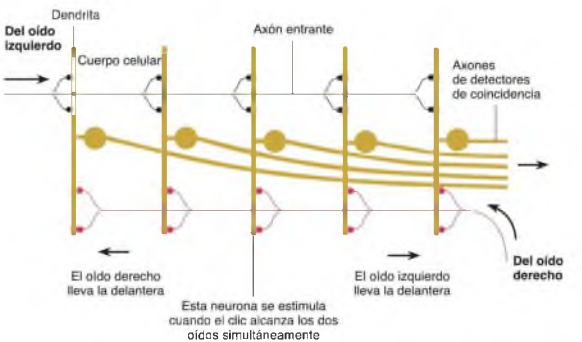


FIGURA 7.16 Modelo de un detector de coincidencia

Este modelo de detector puede determinar diferencias en la los tiempos de llegada de un estímulo auditivo a cada oído.

booksmedicos.org

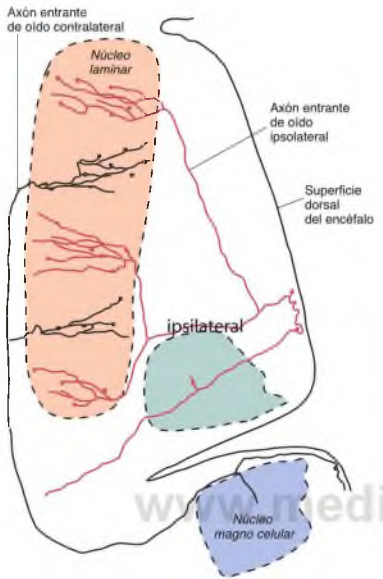


FIGURA 7.17 Prueba a favor de la existencia de un detector de coincidencia en el encéfalo de un búho de los establos

Compare las ramas de los axones con los de la Figura 7.16. El dibujo se preparó a partir de una exploración microscópica de secciones de tejido teñidas.

(Adaptado de Carr, C. E., and Konishi, M. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1989, 85, 8311-8315.)

demasiado cortas para que las perciban las neuronas. Sin embargo, los estímulos de frecuencia elevada que tienen lugar a la derecha o la izquierda de la línea media estimulan a los oídos de forma desigual. La cabeza absorbe frecuencias altas, lo que produce una «sombra sónica», de modo que el oído más cercano a la fuente del sonido recibe el estímulo más intenso. Algunas neuronas del sistema auditivo responden de forma diferente a estímulos biaurales de diferente intensidad en cada oído, lo que significa que proporcionan información que puede utilizarse para detectar la fuente de los tonos de frecuencia elevada.

Las neuronas que detectan diferencias biaurales de volumen se localizan en el complejo olivar superior. Pero mientras que las neuronas que detectan diferencias biaurales en la fase o el tiempo de llegada se localizan en el complejo olivar superior *medial*, estas neuronas se localizan en el complejo olivar superior *lateral*. La información de ambos grupos de neuronas se envía a otros niveles del sistema auditivo.

LOCALIZACIÓN POR MEDIO DEL TIMBRE

Acabamos de ver que la localización derecha e izquierda de la fuente de sonidos de frecuencias altas y bajas se consigue por medio de diferentes mecanismos. Pero ¿cómo podemos determinar la elevación de la fuente de un sonido y percibir si está delante de nosotros o detrás? Una respuesta es que podemos girar e inclinar la cabeza, transformando la discriminación en una decisión izquierda-derecha. Pero tenemos otro medio por el que podemos determinar la elevación y distinguir el frente de la parte trasera: el análisis del timbre. Este método implica a una parte del sistema auditivo sobre la que no he dicho mucho: el oído externo (pabellón auricular). Los oídos externos de las personas contienen varios pliegues y crestas. La mayor parte de las ondas sonoras que oímos rebotan en los pliegues y crestas del pabellón auricular antes de entrar en el conducto auditivo. Dependiendo del ángulo con el que las ondas sonoras choquen con estos pliegues y crestas, diferentes frecuencias se reforzarán o atenuarán. En otras palabras, el patrón de los reflejos cambiará con la localización de la fuente del sonido, lo que alterará el timbre del sonido que se perciba. Los sonidos que proceden de detrás de la cabeza sonarán diferente de los que procedan de encima o delante de ella, y los sonidos procedentes de por encima sonarán diferente de los procedentes del nivel de nuestros oídos.

La Figura 7.18 muestra los efectos de la elevación de la intensidad de los sonidos de varias frecuencias recibidas en un oído (Oertel y Young, 2004). Los experimentadores colocaron un pequeño micrófono en el oído de un gato y registraron el sonido producido por un estímulo auditivo presentado con diversas elevaciones respecto a la cabeza del gato. Utilizaron un ordenador para dibujar las funciones de transferencia del pabellón auricular —un gráfico que compara la intensidad de varias frecuencias de sonido recibidas por la oreja con la intensidad de estas frecuencias recibidas por un micrófono al aire. Lo que es importante en la Figura 7.18 no es la forma de las funciones de transferencia, sino el hecho de que estas funciones variaron con la elevación de la fuente del sonido. La función de transferencia de un sonido situado directamente enfrente del gato (0° de elevación) se muestra en verde. Esta curva se muestra en las posiciones de 60°, 30° y −30° de modo que puedan compararse además con las curvas obtenidas con la fuente del sonido en estas localizaciones (roja, naranja y azul, respectivamente). Esto suena complicado, lo sé, pero si mira a la figura, verá claramente que el timbre de los sonidos que alcanza el pabellón auricular del gato cambió con la elevación de la fuente del sonido (véase la ***Figura 7.18***).

booksmedicos.org

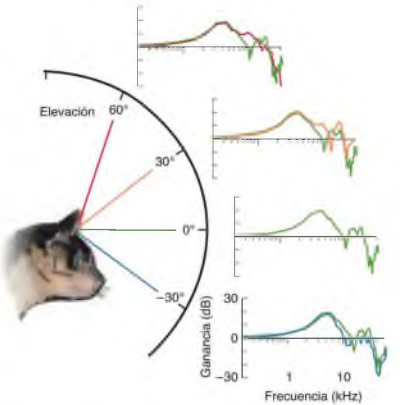


FIGURA 7.18 Cambios en timbre de los sonidos con los cambios en la elevación

Los gráficos son funciones de transferencia que comparan la intensidad de varias frecuencias de sonido recibidas por el oído con la intensidad de estas frecuencias recibidas por un micrófono al aire libre. Para facilitar la comparación, la función de transferencia de 0° (verde) se superpone a las funciones de transferencia obtenidas a 60° (rojo), 30° (naranja) y −30° (azul). Las diferencias en las funciones de transferencia a varias elevaciones proporcionan datos que ayudan a percibir la localización de una fuente de sonido.

(Adaptado de Oerte, D., and Young, E. D. *Trends in Neuroscience*, 2004, 27, 104-110.)

Los pabellones auriculares de las personas difieren en su forma; así, los cambios en el timbre de un sonido procedente de diferentes localizaciones también diferirán de una persona a otra. Además, a medida que los niños crecen, cambia el tamaño de los pabellones auriculares. De este modo, cada sujeto debe aprender a reconocer los cambios sutiles en el timbre de los sonidos que se originan enfrente de la cabeza, detrás, por encima o por debajo de ella. Los circuitos neurales que cumplen esta tarea no están programados en los genes, sino que deben adquirirse con la experiencia.

Un experimento realizado por Zwiers, Van Opstal y Cruysberg (2001) encontró indicios del papel de la experiencia en la calibración de la sensibilidad del sistema auditivo a los cambios en la elevación. Encontraron que las personas ciegas tenían más dificultades para juzgar la elevación de los sonidos que las personas con visión intacta, especialmente si había algo de ruido presente. Probablemente, la mayor precisión de las personas con visión reflejaba el hecho de que habían tenido la oportunidad de calibrar los cambios en el timbre de los sonidos causados por los cambios en la altura de sus fuentes, que pudieron ver. Por el contrario, la capacidad de las personas ciegas de percibir la localización horizontal de las fuentes de sonidos fue tan buena como la de las personas con vista. Después de todo, las personas ciegas tienen mucha experiencia navegando hacia y alrededor de fuentes de sonidos localizadas a nivel del suelo (y objetos que reflejan los sonidos, como los que se golpean con el bastón). Estas percepciones pueden calibrarse mediante el contacto físico con estos objetos.

Kumpik, Kacelnik y King (2010) obtuvieron más pruebas del papel del aprendizaje en la capacidad de reconocer la localización de la fuente de los sonidos. Encontraron que cuando un oído estaba parcialmente taponado, las personas tenían dificultad para localizar los sonidos. Sin embargo, si practicaban varios días durante un tiempo con el tapón puesto, aprendían a localizar con precisión los sonidos.

Percepción de sonidos complejos

La audición tiene tres funciones primarias: detectar sonidos, determinar la localización de sus fuentes y reconocer la identidad de estas fuentes, y con ello su significado y relevancia para nosotros (Heffner y Heffner, 1990; Yost, 1991). Consideremos la tercera función: reconocer la identidad de una fuente sonora. A no ser que usted esté en un lugar completamente silencioso, preste atención a lo que oye. Justo ahora estoy sentado en una oficina y puedo escuchar el sonido del ventilador de un ordenador, el golpeteo de las teclas a medida que escribo esto, los pasos de alguien que pasa delante de mi puerta y las voces de algunas personas hablando en el pasillo. ¿Cómo puedo reconocer esas fuentes? Los axones en mi nervio coclear contienen un patrón de cambio constante de actividad correspondiente a las mezclas en cambio constante de frecuencias que golpean mis tímpanos. En cierta forma, el sistema auditivo de mi encéfalo reconoce patrones particulares que pertenecen a fuentes particulares, y yo percibo cada uno de ellos como una entidad independiente.

PERCEPCIÓN DE SONIDOS AMBIENTALES Y SU LOCALIZACIÓN

La tarea del sistema auditivo en la identificación de las fuentes de sonido es de *reconocimiento de patrones*. El sistema auditivo debe reconocer qué patrones particulares de actividad en cambio constante pertenecen a diferentes fuentes de sonido. Y como vimos, pocos patrones son mezclas simples de frecuencias fijas. Por ejemplo, las notas de diferentes tonos producen diferentes patrones de actividad en nuestro nervio coclear,

booksmedicos.org

aunque reconocemos todas las notas como procedentes de un clarinete. Además, las notas producidas por un clarinete tienen un ataque y declinación característicos. Y considere la complejidad de los sonidos que se producen en el ambiente: automóviles tocando la bocina, pájaros trinando, personas tosiendo, puertas que se cierran y muchos otros. (Expondré el reconocimiento del habla —una tarea incluso más complicada— en el Capítulo 14). No es necesario decir que estamos lejos de entender cómo actúa el reconocimiento del patrón de tales sonidos complejos.

La percepción de los sonidos complejos parece lograrse por medio de circuitos de neuronas en la corteza auditiva. Como quiera que se reconozcan estos sonidos, está claro que los circuitos que realizan el análisis deben recibir información precisa. El reconocimiento de los sonidos complejos requiere que se conserve en todo su camino a la corteza auditiva la secuencia temporal de los cambios de los componentes de los sonidos. De hecho, las neuronas que llevan la información a la corteza auditiva contienen características especiales que les permiten conducir esta información con rapidez y precisión (Trussell, 1999). Sus axones contienen canales del potasio especiales de umbral bajo y sincronizados con el voltaje que producen potenciales de acción muy cortos. Sus botones terminales son grandes y liberan grandes cantidades de glutamato, y la membrana postsináptica contiene canales iones dependientes de neurotransmisores que actúan con una rapidez inusual; de este modo, estas sinapsis producen EPSP muy fuertes. Los botones terminales forman sinapsis con la membrana somática de las neuronas postsinápticas, lo que minimiza la distancia entre la sinapsis y el axón—y el retraso en la conducción de la información hasta el axón de la neurona postsináptica.

Como mencioné antes en este capítulo, la corteza auditiva, como la visual, se organiza en dos corrientes: una corriente anterior, implicada en la percepción de sonidos complejos; y una corriente posterior, implicada en la percepción de la forma. En un estudio de registro de una sola unidad con monos, Rauschecker y Tian (2000) encontraron que las neuronas en el sistema «qué» discriminaban entre diferentes llamadas de monos, mientras que las neuronas en el sistema «dónde» discriminaban entre diferentes localizaciones de altavoces productores de estas llamadas.

La Figura 7.19 compara las regiones del encéfalo del mono dedicadas al procesamiento de información visual y auditiva. Como puede ver, las corrientes visual y auditiva de «dónde» se solapan con el lóbulo parietal. Este solapamiento se relaciona indudablemente con el hecho de que los monos (y también los seres humanos) pueden usar la convergencia de la vista y el sonido para reconocer cuál entre diferentes objetos presentes en el ambiente está haciendo un ruido. Además, podemos

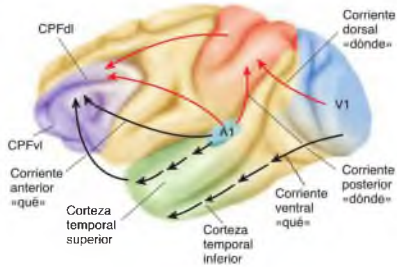


Figura 7.19 Procesamiento sensitivo
La figura muestra regiones del encéfalo del mono que se dedican al procesamiento de la información visual y auditiva. CPFdl = corteza prefrontal dorsolateral; CPFvl = corteza prefrontal ventrolateral.

aprender la asociación entre la vista de un objeto y los sonidos que hace. La información de los sistemas visual y auditivo también se proyecta a regiones específicas de los lóbulos frontales —de nuevo, con una región donde ambos sistemas se solapan. El papel de los lóbulos frontales en el aprendizaje y la memoria se expone en el Capítulo 13 (véase la ***Figura 7.19***).

Como vimos en el Capítulo 6, las lesiones de la corteza asociativa visual pueden afectar de forma selectiva a varios aspectos de la percepción visual. El daño de la corriente ventral puede producir agnosias visuales —la incapacidad de reconocer objetos incluso con una agudeza visual buena— y las lesiones de la corriente dorsal interrumpen la realización de una variedad de tareas que exigen percibir y recordar las localizaciones de los objetos. Las lesiones de la corteza asociativa auditiva pueden producir deficiencias análogas a estas —deterioro de varios aspectos de la percepción auditiva, incluso aunque los sujetos no estén sordos.

Clarke y cols. (2000) publicaron los casos de tres pacientes con una lesión encefálica que afectaba a diferentes porciones de la corteza auditiva. Los investigadores estudiaron la capacidad de los pacientes de reconocer sonidos ambientales, identificar las localizaciones de las que venían los sonidos y detectar cuándo la fuente de un sonido se estaba moviendo. El paciente F. D. tenía dificultades para reconocer sonidos ambientales pero podía identificar la localización o movimiento del sonido. El paciente C. Z. podía reconocer sonidos ambientales pero no podía identificar la localización ni el movimiento del sonido. Finalmente, aunque la paciente M. A. no estaba sorda,

booksmedicos.org

mostró deficiencias en las tres tareas: reconocimiento, localización y percepción del movimiento. Aunque las lesiones en estos pacientes eran demasiado grandes para que nosotros pudiéramos determinar las localizaciones exactas de las regiones encefálicas responsables de la percepción de sonidos ambientales y la localización de sus fuentes, podemos ciertamente concluir que diferentes regiones de la corteza auditiva participan en la percepción del *qué* y el *dónde*.

Una revisión de 38 estudios de imagen funcionales con seres humanos (Arnott y cols., 2004) publicó un resultado compatible: la percepción de la identidad de los sonidos activó la corriente «qué» de la corteza auditiva y la percepción de la localización de los sonidos activó la corriente «dónde». Un estudio con RM funcional (RMf) realizado por Alain, He y Grady (2008) apoya esta conclusión. Los investigadores presentaron a personas sonidos de animales, seres humanos e instrumentos musicales (p. ej., el ladrido de un perro, una tos y el sonido de una flauta) en una de tres localizaciones: 90° a la izquierda, enfrente o 90° a la derecha. En algunos bloques de ensayos a los sujetos se les pidió que apretaran un botón cuando escucharan dos sonidos de cualquier tipo en la misma localización. En otros bloques de los ensayos se les pidió que indicaran cuándo escuchaban el mismo tipo de sonido dos veces en una fila, independientemente de su localización. Como muestra la Figura 7.20, los juicios sobre la localización activaban regiones dorsales («dónde») y los juicios sobre la naturaleza de un sonido activaban regiones ventrales («qué») (véase la ***Figura 7.20***).

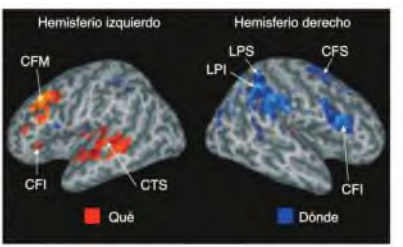


FIGURA 7.20 «Dónde» comparado con «qué»

La figura muestra la actividad encefálica regional en respuesta a los juicios de categoría (azul) y localización (rojo) de los sonidos. CFI = circunvolución frontal inferior; CFM = circunvolución frontal media; CFS = circunvolución frontal superior; CTS = circunvolución temporal superior; LPI = lóbulo parietal inferior; LPS = lóbulo parietal superior.

(Tomado de Alain, C., He, Y., and Grady, C. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20, 285-295. Reproducido con autorización).

Lomber y Malhotra (2008) operaron a gatos y les implantaron bobinas de tubos metálicos pequeños debajo del cráneo y contra la corteza cerebral. Los extremos de los tubos sobresalían por encima de la piel de las cabezas de los animales de modo que líquido frío podía circular a través de los tubos y enfriar la corteza, desactivando temporalmente la zona situada debajo de la bobina. La desactivación de la región de la vía del «qué» interrumpió la capacidad de los gatos de reconocer un estímulo auditivo y la desactivación de una región de la vía de «dónde» interrumpió la capacidad de reconocer su localización.

Hace tiempo que se reconocen las habilidades auditivas superiores de las personas ciegas: la pérdida de la visión parece incrementar la sensibilidad del sistema auditivo. Un estudio de imagen funcional realizado por Klinge y cols. (2010) encontró que la entrada en la corteza auditiva era idéntica en personas ciegas y con vista, pero que las conexiones neurales entre la corteza auditiva y la corteza visual eran más fuertes en las personas ciegas. Además, la corteza visual mostró un aumento de la reactividad a los estímulos auditivos. Estos hallazgos indican que el análisis de los estímulos auditivos puede extenderse a la corteza visual en las personas ciegas.

PERCEPCIÓN DE LA MÚSICA

La percepción de la música es una forma especial de percepción auditiva. La música consta de sonidos de varios tonos y timbres producidos en una secuencia particular con un ritmo subyacente. Las combinaciones particulares de notas musicales producidas simultáneamente se perciben como consonantes o disonantes, agradables o desagradables. Los intervalos entre las notas de las escalas musicales siguen reglas específicas, que pueden variar en la música de diferentes culturas. En la música occidental, las melodías interpretadas usando notas que siguen grupos de reglas (el modo mayor) suelen sonar felices, mientras que las interpretadas usando otro grupo de reglas (el modo menor) suelen sonar tristes. Además, una melodía se reconoce por los intervalos relativos entre sus notas, no por su valor absoluto. Una melodía se percibe como un acontecimiento sin cambios cuando se interpreta en diferentes claves, es decir, cuando los tonos de todas las notas suben o bajan sin cambiar los intervalos relativos entre ellas. De este modo, la percepción musical requiere el reconocimiento de secuencias de notas, su seguimiento de las reglas que gobiernan los tonos permisibles, las combinaciones harmónicas de notas y la estructura rítmica. Debido a que la duración de las piezas musicales es de varios segundos a muchos minutos, la percepción musical implica una capacidad de memoria sustancial. De este modo, los mecanismos neurales necesarios para la percepción musical deben ser obviamente complejos.

booksmedicos.org

Los estudios realizados con monos y seres humanos han encontrado que la corteza auditiva primaria responde a tonos puros de diferentes frecuencias pero que el reconocimiento del tono de sonidos complejos se logra solo por medio de la corteza asociativa auditiva (Bendor y Wang, 2006). Los estudios de imagen funcionales realizados en seres humanos indican que la discriminación del tono se produce en una región de la circunvolución temporal superior y lateral a la corteza auditiva primaria, en una región de la corriente «qué».

Diferentes regiones del encéfalo participan en diferentes aspectos de la percepción musical (Peretz y Zatorre, 2005). Por ejemplo, la corteza frontal inferior parece participar en el reconocimiento de la armonía, la corteza auditiva derecha parece participar en la percepción del latido subyacente en música y la corteza auditiva izquierda parece participar en la percepción de los patrones rítmicos que se superponen al latido rítmico. (Piense en un percusionista indicando el ritmo subyacente regular con el pedal del bombo y superponiendo un patrón más complejo de ritmos en tambores más pequeños con las baquetas). Además, el cerebelo y los ganglios basales participan en los tiempos de los ritmos musicales, como lo hacen en los de los movimientos.

Todos aprenden un idioma, pero solo alguna personas se convierten en músicos. La formación musical realiza obviamente cambios en el encéfalo, cambios en los sistemas motores implicados en el canto o la ejecución de un instrumento y cambios en el sistema auditivo implicados en el reconocimiento de complejidades sutiles de la armonía, el ritmo y otras características de la estructura musical. Aquí, consideraré aspectos de la experiencia musical relacionados con la audición. Algunos de los efectos de la formación musical pueden verse en cambios en la estructura o actividad de partes del sistema auditivo del encéfalo. Por ejemplo, un estudio realizado por Schneider y cols. (2002) encontró que el volumen de la corteza auditiva de los músicos era un 130 % mayor que la de los que no son músicos y que la respuesta neural en esta zona a los tonos musicales fue un 102 % mayor en los músicos. Además, ambas medidas se relacionaron positivamente con la aptitud musical de la persona.

Las pruebas indican que los circuitos neurales usados para procesar la música ya están presentes en el recién nacido. Un estudio de imagen funcional realizado por Perani y cols. (2010) encontró que los niños de 1 a 3 días mostraban cambios en la actividad encefálica (sobre todo en el hemisferio derecho) cuando la música que estaban escuchando cambiaba de clave (véase la ***Figura 7.21***). La actividad encefálica también se alteró cuando los niños escuchaban música disonante, que los adultos encuentran desagradable.

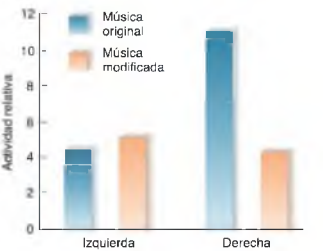


FIGURA 7.21 Consonancia frente a disonancia en niños recién nacidos

La paciente I. R., una mujer diestra de poco más de 40 años de edad, sufrió un daño bilateral durante un tratamiento quirúrgico de aneurismas localizados en las arterias cerebrales medias. Los aneurismas (expuestos con mayor detalle en el Capítulo 15) son aumentos de tamaño en forma de balón de los vasos sanguíneos que a veces se rompen, lo que puede tener consecuencias mortales. La cirugía cortó satisfactoriamente los aneurismas pero dañó la mayor parte de la circunvolución temporal superior izquierda y de parte de los lóbulos frontal inferior y parietal que forman la fisura lateral. El daño del hemisferio derecho fue menos intenso pero incluyó el tercio anterior de la circunvolución temporal superior y las circunvoluciones inferior derecha y frontal media.

Diez años después de la intervención, Peretz y cols. estudiaron los efectos del daño del encéfalo de la paciente sobre sus habilidades musicales (Peretz, Gagnon y Bouchard, 1998). Aunque la paciente I. R. tenía una audición normal, podía entender el habla y conversaba normalmente y podía reconocer sonidos ambientales, tenía una **amusia** casi completa —pérdida de la capacidad de percibir o producir los aspectos melódicos o rítmicos de la música. Se había criado en un ambiente musical; su abuela y su hermano eran músicos profesionales. Después de la intervención había perdido la capacidad de reconocer melodías que antes le eran familiares, incluidas piezas sencillas como «Cumpleaños feliz». Ya no era capaz de cantar.

A pesar de su incapacidad para reconocer los aspectos melódicos y rítmicos de la música, insistía en

amusia La pérdida o deterioro de las capacidades musicales, producida por factores hereditarios o una lesión encefálica.

booksmedicos.org

que aún disfrutaba de ella, lo que no deja de ser lamat vo. Peretz y cols. descubrieron que I. R. aún podía reconocer los aspectos emocionales de la música. Aunque no reconocía las piezas que los experimentadores interpretaban para ella, reconocia si la música sonaba feliz o triste. Podía además reconocer felicidad, tristeza, miedo, enfado, sorpresa y disgusto en el tono de voz de una persona. La capacidad de reconocer la emoción en la música contrasta con su incapacidad de reconocer disonancia en la música —una cualidad que las personas normales encuentran intensamente desagradable. Peretz y cols. (2001) descubrieron que I. R. era totalmente insensib e a cambios en la música que irritaban a las personas normales. Incluso los niños de 4 meses prefieren música consonante a música disonante, lo que demuestra que el reconocimiento de la disonancia aparece muy pronto en la vida (Zentner y Kagan, 1998).

Represente emoción y disonancia en música en **MyPsychLab** para escuchar música que varíe en contenido emocional (feliz, triste, tranquila y espeluznante) y d sonancia). Creo que es fascinante que la paciente I. R. no pudiera distinguir entre las versiones disonante y consonante pero pudiera identificar la música feliz y triste.

Aproximadamente el 4 % de la población exhibe amusia congénita, una deficiencia intensa y persistente en su capacidad musical (pero no en la percepción del habla o de los sonidos ambientales) que se manifiesta pronto en la vida. Las personas con amusia no pueden reconocer ni siquiera expresar la diferencia entre canciones e incluso intentan evitar situaciones sociales que impliquen a la música. Como una mujer dijo,

> Cuando la música finalizó, el sonido se acabó, como si nunca hubiera sucedido. Y esto me desconcertó dejándome una sensación de fracaso, de no poder asir lo que acababa de escuchar. Otros me dijeron que si intentaba recordar lo conseguiría. Pero nunca pude lograrlo. No tengo idea de lo que la gente quiere dar a entender cuando dicen: «Una canción me está rondando». Nunca he tenido ninguna canción en la cabeza ¡y mucho menos una que se repita! (Stewart, 2008, p. 128)

La aptitud musical en general y en la amusia congénita en particular parece tener una base génica. Drayna y cols. (2001) pusieron a parejas de gemelos a escuchar melodías populares sencillas y a que determinaran cuáles contenían notas erróneas — y discordantes—. Vieron que la correlación entre las puntuaciones de las parejas de gemelos era de 0,67 en los monocigóticos pero solo del 0,44 en los dicigóticos. Estos resultados indican que el componente hereditario en este tipo de aptitud musical es de alrededor de 0,75 (en una escala de 0-1). Peretz, Cummings y Dubé (2007) encontraron que el 39 % de los familiares de primer grado (hermanos, padres o hijos) de las personas con amusia también tenían amusia, comparado con una incidencia de solo del 3 % en los familiares de primer grado de las personas en las familias control.

RESUMEN INTERMEDIO

Audición

El órgano receptivo de la audición es el órgano de Corti, localizado en la membrana basilar. Cuando el sonido golpea el tímpano, pone a los huesecl los en movimiento y la placa base del estribo empuja la membrana situada debajo de la ventana oval. Los cambios de presión se aplican así al líquido contenido dentro de la cóclea y hacen que una parte de la membrana basilar se combe, lo que hace que la membrana basilar se mueva en sentido lateral con respecto a la membrana tectoria que se sitúa por encima. Estos acontecimientos producen movimientos en el líquido que está dentro de la cóclea, lo que a su vez hace que los cilios de las células ciliadas internas vayan hacia delante y atrás. Estas fuerzas mecánicas abren canales catiónicos en las puntas de las células ciliadas y así producen potenciales de receptor.

Las células ciliadas internas forman sinapsis con las dendritas de las neuronas bipolares cuyos axones dan lugar a la rama coclear del octavo par craneal. El sistema central auditivo se compone de varios núcleos en el tronco del encéfalo, incluidos los núcleos cocleares, los complejos olivares superiores y los colículos inferiores. El núcleo geniculado medial envía a información auditiva a la corteza auditiva primaria situada en la superficie medial del lóbulo temporal. La corteza auditiva primaria contiene tres representaciones tonotópicas separadas de información auditiva y está rodeada por dos niveles

booksmedicos.org

de corteza asociativa auditiva: la región del cinturón, que contiene siete divisiones, y la región del paracinturón. Como vimos en el Capítulo 6, la corteza asociativa visual se divide en dos corrientes, una que analiza el color y la forma y otra que analiza la localización y el movimiento. De forma análoga, la corteza asociativa auditiva se organiza en dos corrientes que analizan la naturaleza de los sonidos («qué») y la localización de sus fuentes («dónde»).

El tono se codifica de dos formas. Los sonidos de frecuencia alta hacen que se combe la base de la membrana basilar (cerca de la ventana oval); los sonidos de frecuencia baja hacen que se combe el vértice (extremo opuesto). Como las frecuencias altas y bajas estimulan así diferentes grupos de células ciliadas auditivas, la frecuencia se codifica por un mecanismo anatómico. Los implantes cocleares usan el principio de la codificación por el lugar para devolver la audición a las personas sordas. Las frecuencias más bajas hacen que el vértice de la membrana basilar se combe hacia atrás y delante en consonancia con las vibraciones acústicas. El movimiento de la membrana basilar empuja directamente sobre los cilios de las células ciliadas externas y cambia su potencial de membrana. Este cambio produce contracciones y relajaciones de las proteínas contráctiles dentro de la célula, lo que amplifica los movimientos de la membrana basilar y potencia las respuestas de las células ciliadas internas.

El sistema auditivo puede discriminar entre sonidos con diferentes timbres mediante la detección de los armónicos individuales que constituyen los sonidos y producen patrones únicos de activación neural en el sistema auditivo.

La localización izquierda-derecha se realiza analizando las diferencias biaurales en el tiempo de llegada, en las relaciones de fase y en la intensidad. La localización del azimut de las fuentes de sonidos cortos (como los clics) y de los sonidos de frecuencias por debajo de aproximadamente 3.000 Hz la detectan las neuronas en el complejo olivar superior medial, que responden con mayor fuerza cuando un oído recibe el clic en primer lugar o cuando la fase de una onda recibida por un oído adelanta a la recibida por el otro. La localización del azimut de las fuentes de sonidos de frecuencia alta la detectan las neuronas del complejo olivar superior lateral, que responden con más fuerza cuando se estimula con mayor intensidad un órgano de Corti que el otro. La localización de la elevación de las fuentes de sonido puede conseguirse girando la cabeza o mediante la percepción de diferencias sutiles en el timbre de los sonidos que proceden de diferentes direcciones. Los pliegues y crestas en el oído externo (pabellón auricular) reflejan diferentes frecuencias dentro del conducto auditivo, cambiando el timbre del sonido en función de la localización de su fuente.

Para reconocer la fuente de los sonidos, el sistema auditivo debe reconocer los patrones de actividad en cambio constante recibidos de los axones en el nervio coclear. Los estudios electrofisiológicos, conductuales y de imagen funcionales indican que la corriente «qué» anterior participa en el análisis del sonido y la corriente «dónde» posterior en la percepción de su localización. Las lesiones localizadas de la corteza asociativa auditiva pueden empeorar la capacidad de las personas de reconocer sonidos ambientales, la localización del sonido o el movimiento del sonido.

La percepción de la música exige el reconocimiento de secuencias de notas, su seguimiento de las reglas que gobiernan los tonos permisibles, las combinaciones armónicas de notas y la estructura rítmica. La percepción del tono activa las regiones de la circunvolución temporal superior rostrales y laterales a la corteza auditiva primaria. Otras regiones del encéfalo —especialmente en el hemisferio derecho— participan en la percepción del ritmo subyacente de la música y de patrones rítmicos específicos de una pieza en particular. La formación musical parece incrementar el tamaño y la reactividad de la corteza auditiva primaria. El estudio de un caso indica que en el reconocimiento de la emoción en música participan algunos mecanismos encefálicos independientes de los que reconocen la disonancia. La capacidad musical y la ocurrencia de la amusia congénita parecen tener una base génica.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Un naturalista notó en una ocasión que cuando una ave hembra vigila su territorio canta con una melodía muy aguda en *staccato* que dice, en efecto, «¡Aquí estoy y mantente alejado!». Por el contrario, si aparece un depredador en la vecindad, muchos pájaros emitirán llamadas de alarma que consisten en silbidos mantenidos que empiezan y acaban lentamente. Sabiendo lo que usted sabe sobre los dos medios de localizar los sonidos, ¿por qué estos dos tipos de llamadas tienen diferentes características?

booksmedicos.org

Sistema vestibular

El sistema vestibular tiene dos componentes: los sacos vestibulares y los conductos semicirculares. Representan el segundo y tercer componentes de los *laberintos* del oído interno. (Acabamos de estudiar el primer componente, la cóclea). Los **sacos vestibulares** responden a la fuerza de la gravedad e informan al encéfalo sobre la orientación de la cabeza. Los **conductos semicirculares** responden a la aceleración angular —cambios en la rotación de la cabeza— pero no a la rotación estable. También responden (aunque bastante débilmente) a cambios en la posición o a la aceleración lineal.

Las funciones del sistema vestibular son el equilibrio, el mantenimiento de la cabeza en una posición erguida y el ajuste del movimiento ocular para compensar los movimientos de la cabeza. El estímulo vestibular no produce ninguna sensación fácilmente definible; cierto estímulo de frecuencia baja de los sacos vestibulares puede producir náuseas y el estímulo de los conductos semicirculares puede producir mareo y movimientos oculares rítmicos (*nistagmo*). Sin embargo, no somos conscientes directamente de la información recibida de estos órganos. Esta sección describe el sistema vestibular: el aparato vestibular, las células receptoras y la vía vestibular en el encéfalo.

Anatomía del aparato vestibular

La Figura 7.22 muestra los laberintos del oído interno, que comprende la cóclea, los conductos semicirculares y

▷ **saco vestibular** Uno de un grupo de dos órganos receptores situados en cada oído interno que detectan cambios en la inclinación de la cabeza.

▷ **conducto semicircular** Una de las tres estructuras anulares del aparato vestibular que detectan cambios en la rotación de la cabeza.

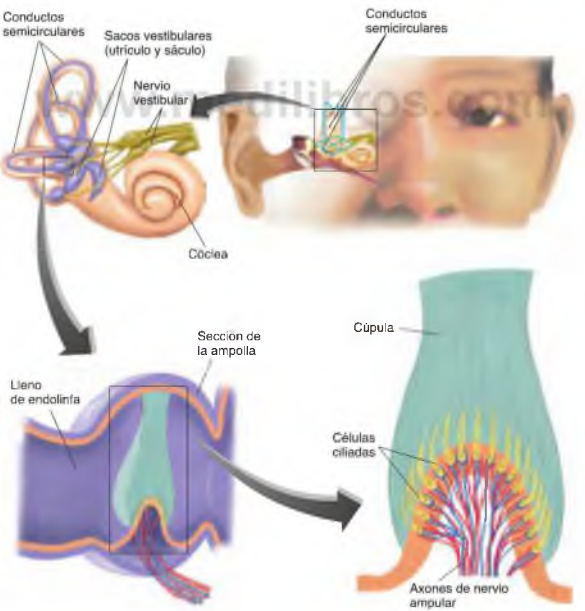


FIGURA 7.22 Órgano receptor de los conductos semicirculares

booksmedicos.org

los dos sacos vestibulares: el **utrículo** («bolsa pequeña») y el **sáculo** («saco pequeño») (véase la ***Figura 7.22***). Los conductos semicirculares se acercan a los tres planos principales de la cabeza: sagital, transverso y horizontal. Los receptores de cada conducto responden al máximo a la aceleración angular en un plano. El conducto semicircular consta de un conducto membranoso que flota dentro de uno óseo; el conducto membranoso contiene un líquido llamado *endolinfa*. Un agrandamiento llamado **ampolla** contiene el órgano en el que residen los receptores sensitivos. Los receptores sensitivos son células ciliadas similares a las que se encuentran en la cóclea. Sus cilios están embebidos en una masa gelatinosa llamada la **cúpula,** que bloquea parte de la ampolla (mire de nuevo la ***Figura 7.22***).

Para explicar los efectos de la aceleración angular sobre los conductos semicirculares, primero me gustaría describir un «experimento». Si colocamos un vaso de agua sobre el centro exacto de una mesa giratoria y después iniciamos el giro de la mesa, el agua del vaso permanecerá al principio estacionaria (el vaso se moverá con respecto al agua que contiene). Finalmente, sin embargo, el agua empezará a rotar con el contenedor. Si entonces detenemos la mesa, el agua continuará girando durante un tiempo debido a su inercia.

Los conductos semicirculares operan sobre el mismo principio. La endolinfa que está dentro de los conductos, como el agua del vaso, se resiste al movimiento cuando la cabeza empieza a rotar. Esta resistencia inercial empuja la endolinfa contra la cúpula, lo que hace que se combe, hasta que el líquido empieza a moverse a la misma velocidad de la cabeza. Si se detiene entonces la rotación de la cabeza, la endolinfa, aun circulando a través del conducto, empuja a la cúpula en el otro sentido. La aceleración angular se traduce de este modo en un combado de la cúpula, que ejerce una fuerza de corte sobre los cilios de las células ciliadas. (Por supuesto, al contrario que el vaso de agua de mi ejemplo, nosotros no giramos normalmente en círculos; los conductos semicirculares miden rotaciones de la cabeza muy cortas y muy ligeras).

Los sacos vestibulares (el utrículo y el sáculo) actúan de forma muy diferente. Estos órganos son aproximadamente circulares y cada uno contiene una placa de tejido receptor. El tejido receptor se localiza en el «suelo» del utrículo y en la «pared» del sáculo cuando la cabeza está en posición erguida. El tejido receptor, como el de los conductos semicirculares y la cóclea, contiene células ciliadas. Los cilios de estos receptores están embebidos en una masa gelatinosa situada por encima, que contiene algo bastante inusual: *otolitos*, que son pequeños cristales de carbonato de calcio (véase la ***Figura 7.23***). El peso de los cristales hace que la masa gelatinosa cambien de posición a medida que cambia la orientación de la cabeza. De este modo, el movimiento produce una fuerza de corte sobre los cilios de las células ciliadas receptoras.

▷ **utrículo** Uno de los sacos vestibulares
sáculo Uno de los sacos vestibulares.
▷ **ampolla** Un aumento de tamaño de un conducto semicircular; contiene la cúpula y la cresta.
▷ **cúpula** Una masa gelatinosa que se encuentra en la ampolla de los conductos semicirculares; se mueve en respuesta al flujo del líquido dentro de los conductos.

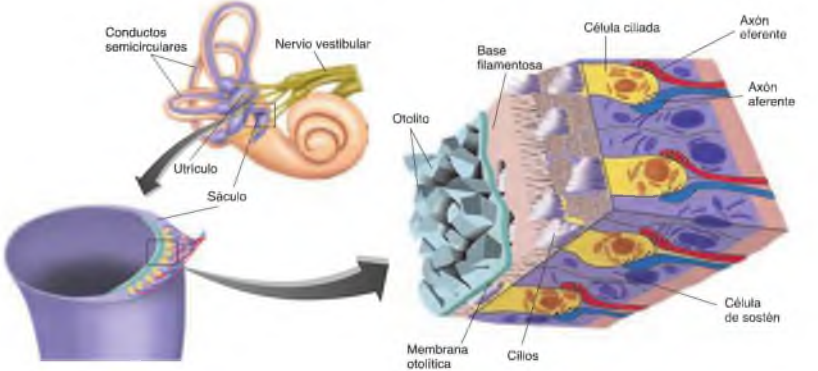


FIGURA 7.23 Tejido receptor de los sacos vestibulares: el utrículo y el sáculo

booksmedicos.org

Las células receptoras

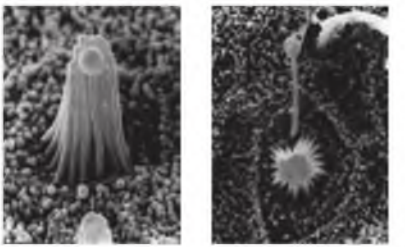
Las células ciliadas del conducto semicircular y los sacos vestibulares tienen un aspecto similar. Cada célula ciliada contiene varios cilios, graduados en longitud de cortos a largos. Estas células ciliadas se parecen a las células ciliadas auditivas que se encuentran en la cóclea y su mecanismo de transducción también es parecido: una fuerza de corte de los cilios abre los canales iónicos, y la entrada de iones potasio despolariza la membrana ciliar. Las tres formas de células ciliadas emplean las mismas moléculas receptoras: TRPA1, que describí antes en este capítulo. La Figura 7.24 muestra dos proyecciones de una célula ciliada de una rana toro realizadas con un microscopio electrónico de barrido (véase la ***Figura 7.24***).

La vía vestibular

Los nervios vestibular y coclear constituyen las dos ramas del octavo par craneal (nervio auditivo). Los cuerpos celulares bipolares que dan lugar a los axones aferentes del nervio vestibular (una rama del octavo par craneal) se localizan en el **ganglio vestibular,** que aparece como un nódulo en el nervio vestibular.

La mayoría de los axones del nervio vestibular establecen sinapsis dentro de los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo, pero algunos axones viajan directamente al cerebelo. Las neuronas de los núcleos vestibulares envían sus axones al cerebelo, la médula espinal, el bulbo raquídeo y la protuberancia. También parecen existir proyecciones vestibulares a la corteza temporal, pero no se han determinado las vías precisas. La mayoría de los investigadores creen que las proyecciones corticales son responsables de la sensación de mareo; la actividad de las proyecciones a la porción inferior del tronco del encéfalo puede producir las náuseas y los vómitos que acompañan a la cinetosis. Las proyecciones a los núcleos del tronco del encéfalo que controlan los músculos del cuello están claramente implicados en el mantenimiento de una posición erecta de la cabeza.

Quizás las conexiones más interesantes son aquella que van a los núcleos de los pares craneales (tercero, cuarto y sexto) que controlan los músculos oculares. Cuando caminamos o (especialmente) corremos, la cabeza sufre ligeras sacudidas. El sistema vestibular ejerce un control directo sobre el movimiento ocular para compensar los movimientos bruscos de la cabeza. Este proceso, llamado *reflejo vestíbulo-ocular,* mantiene una imagen retiniana bastante estable. Compruebe este reflejo usted mismo: mire a un objeto alejado y golpéese (suavemente) en un lado de la cabeza. Note que la imagen del mundo salta solo un poco, pero no demasiado. Las personas que han sufrido una lesión vestibular y que carecen del reflejo vestíbulo-ocular tienen dificultades para mirar cualquier cosa mientras caminan o corren. Todo se vuelve un movimiento borroso.



(a) (b)

FIGURA 7.24 Células ciliadas sacculares
Esta imagen de un microscopio electrónico de barrido de células ciliadas del sáculo de la rana toro muestran: a) una imagen oblicua de un haz normal de células ciliadas vest bulares, y b) una visión superior de un haz de células ci adas de la que se ha desprendido la más larga.
(Tomado de Hudspeth, A. J., and Jacobs, R. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1979, 76, 1506-1509. Reproducido con autorización.)

ganglio vestibular Un nódulo del nervio vestibular que contiene los cuerpos celulares de las neuronas bipolares que llevan la información vestibular al encéfalo.

RESUMEN INTERMEDIO

Sistema vestibular

Los conductos semicirculares están llenos de líquido. Cuando la cabeza empieza a rotar o se detiene después de la rotación, la inercia hace que el líquido empuje la cúpula de un lado hacia el otro. Este movimiento ejerce una fuerza de corte sobre la cúpula, el órgano que contiene las células ciliadas vestibu ares. Los sacos vestibulares contienen una placa de tejido receptor que contiene a su vez células ciliadas cuyos cilios están embebidos en una masa gelatinosa. El peso de los otolitos en la masa

booksmedicos.org

gelatinosa se desplaza cuando la cabeza se inclina, lo que induce una fuerza de corte sobre algunos de los cilios de las células ciliadas.

Cada célula ciliada contiene un cilio largo y varios más cortos. Estas células forman sinapsis con dendritas de las neuronas bipolares cuyos axones viajan a través del nervio vestibular. Los receptores también reciben botones terminales eferentes de neuronas localizadas en el cerebelo y el bulbo raquídeo, pero se desconoce la función de estas conexiones. La información vestibular la reciben los núcleos vestibulares en el bulbo raquídeo, que se conectan con el cerebelo, la médula espinal, el bulbo raquídeo, la protuberancia y la corteza temporal. Estas vías son responsables del control de la postura, los movimientos de la cabeza y los movimientos oculares y del enigmático fenómeno de la cinetosis.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

¿Por qué puede un estímulo vestibular lento y repetido producir náuseas y vómitos? Obviamente, hay conexiones entre el sistema vestibular y la zona postrema, que (como usted aprendió en el Capítulo 2) controlan el vómito. ¿Podría imaginar alguna función útil para la que sirvieran estas conexiones?

Sentidos corporales

Los sentidos corporales proporcionan información sobre lo que está sucediendo en la superficie del cuerpo y en su interior. Los **sentidos corporales** (sentidos cutáneos) comprenden varias submodalidades denominadas con frecuencia *tacto*. La **propiocepción** y la **cinestesia** proporcionan información sobre la posición y el movimiento del cuerpo. Describiré en esta sección la contribución de los receptores sensitivos en la piel a estos sistemas de percepción. Los receptores musculares y su función en la retroalimentación procedente de la posición y movimiento de la extremidad se exponen en esta sección y en el Capítulo 8. Los **sentidos orgánicos** surgen de receptores situados dentro y alrededor de los órganos internos. Debido a que los sentidos cutáneos son los más estudiados de los sentidos corporales, desde una perspectiva perceptual y fisiológica, dedicaré la mayor parte de la exposición a ellos.

Los estímulos

Los sentidos cutáneos responden a varios tipos diferentes de estímulos: presión, vibración, calor, frío y acontecimientos que producen daño tisular (y con ello dolor). Las sensaciones de presión se deben a la deformación mecánica de la piel. La vibración se produce en el laboratorio o la clínica mediante diapasones o dispositivos mecánicos, pero lo hace con mayor frecuencia cuando movemos los dedos a través de una superficie rugosa. De este modo, utilizamos la percepción de la vibración para juzgar la rugosidad de un objeto. Obviamente, las sensaciones de calor y frío las producen objetos que aumentan o reducen la temperatura normal de la piel. Las sensaciones de dolor pueden deberse a muchos tipos diferentes de estímulos, pero parece que la mayoría producen al menos algún daño tisular.

Una fuente de cinestesia son los receptores de estiramiento que se encuentran en los músculos esqueléticos y que comunican cambios en la longitud del músculo al sistema nervioso central. Los receptores que están dentro de las articulaciones entre huesos adyacentes responden a la magnitud y dirección del movimiento de la extremidad. Sin embargo, la fuente más importante de retroalimentación cinestésica parece venir de receptores que responden a cambios en el estiramiento de la piel durante los movimientos de las articulaciones o de los propios músculos, como los de la cara (Johansson y Flanagan, 2009). Los detectores de la longitud muscular, localizados dentro de los músculos, no dan lugar a sensaciones conscientes; su información se utiliza para controlar el movimiento. Estos receptores se expondrán por separado en el Capítulo 8.

Somos conscientes de parte de la información recibida por medio de los sentidos orgánicos, que pueden proporcionarnos sensaciones desagradables como dolores de estómago o cólicos biliares, o placenteros como los proporcionados por una bebida caliente un día de invierno. No somos conscientes de parte de la información, como la proporcionada por receptores situados en el sistema digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y los vasos sanguíneos que son sensibles a los nutrientes y los minerales. Esta información, que participa en el control del metabolismo y el equilibrio de agua y minerales, se describe en el Capítulo 12.

▷ **sensibilidad cutánea** Uno de los sentidos corporales; incluye la sensibilidad a estímulos que afectan a la piel.
▷ **propiocepción** Percepción de la posición y postura del cuerpo.
▷ **cinestesia** Percepción de los movimientos del cuerpo propio.
▷ **sentido orgánico** Una modalidad sensitiva que surge de receptores localizados dentro de los órganos internos del cuerpo.

booksmedicos.org

Anatomía de la piel y sus órganos receptores

La piel es un órgano complejo y vital del cuerpo, a pesar de que se tiende a no prestarle demasiada atención. No podemos sobrevivir sin él; las quemaduras cutáneas extensas son mortales. Nuestras células, que deben bañarse en un líquido caliente, están protegidas del ambiente hostil por las capas externas de piel. La piel participa en la termorregulación produciendo **sudor**, lo que enfría el cuerpo, o restringiendo la circulación de la sangre, con lo que conserva calor. Su aspecto varía ampliamente a lo largo del cuerpo, desde la mucosa a la piel vellosa y la piel suave sin vello de las palmas y las plantas de los pies, que se conoce como **piel lampiña**. (La palabra que la designa en inglés, *glabrous*, deriva de la latina *glaber*, «liso, calvo»). La piel consta de tejido subcutáneo, dermis y epidermis y contiene varios receptores dispersos a lo largo de estas capas. La piel lampiña contiene una mezcla densa y compleja de receptores, que reflejan el hecho de que usamos las palmas de las manos y las superficies internas de los dedos para explorar activamente el ambiente: usamos las manos y los dedos para sujetar y tocar objetos. Por el contrario, el resto de nuestro cuerpo suele entrar en contacto con el ambiente de forma pasiva; es decir, otras cosas entran en contacto con él.

La Figura 7.25 muestra el aspecto de las terminaciones nerviosas libres y de los cuatro tipos de receptores encapsulados (**discos de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner** y **corpúsculos de Pacini**). Las localizaciones y funciones de estos receptores se enumeran en la Tabla 7.1 (véanse la ***Figura 7.25*** y la ***Tabla 7.1***).

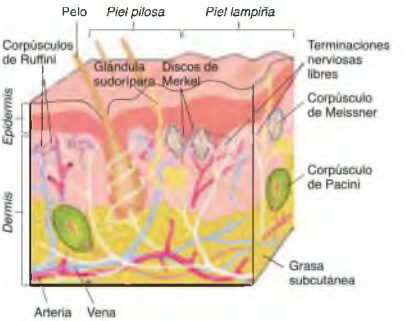


FIGURA 7.25 Receptores cutáneos

Percepción del estímulo cutáneo

Las tres cualidades más importantes de la estimulación cutánea son el tacto, la temperatura y el dolor. Estas cualidades, junto al prurito, se describen en las secciones que siguen.

TACTO

Los estímulos que producen vibración en la piel o cambios de presión contra ella (estímulos *táctiles*) se detectan mediante los **mecanorreceptores:** los receptores encapsulados mostrados en la Figura 7.25 y algunos tipos de terminaciones nerviosas libres. La mayoría de los investigadores creen que las terminaciones nerviosas encapsuladas solo sirven para modificar el estímulo físico transducido por las dendritas que residen dentro de ellas. Pero ¿cuál es el mecanismo de transducción? ¿cómo produce el movimiento de las dendritas de los mecanorreceptores cambios en los potenciales de membrana? Parece que el movimiento hace que los canales iónicos se abran y que el flujo de iones entrando o saliendo de la dendrita provoque un cambio en el potencial de membrana. Recordará que TRPA1, un miembro de la familia TRP (potencial de receptor transitorio) de proteínas receptoras, es responsable de la transducción de información mecánica en las células ciliadas auditivas y vestibulares.

La mayor parte de la información sobre el estímulo táctil se localiza de forma precisa —es decir, que podemos percibir el lugar donde nos están tocando en la piel. Sin embargo, un estudio realizado por Olausson y cols. (2002) descubrió una nueva categoría de sensación táctil.

A la edad de 31 años, la paciente G. L., una mujer de 54 años de edad, «sufrió una pérdida permanente y específica de aferentes mielinizadas grandes después de episodios de polirradiculitis y neuropatía aguda que le afectaron a todo el cuerpo situado por debajo de la

▷ **piel lampiña** Piel que no contienen pelo; se encuentra en las palmas y las plantas de los pies.
▷ **disco de Merkel** Un receptor cutáneo sensible al tacto, importante para la detección de la forma y la rugosidad, específicamente por las yemas de los dedos.
▷ **corpúsculo de Ruffini** Un receptor cutáneo sensible al tacto, importante en la detección del estiramiento o de la fuerza estática ejercida contra la piel, importante en la propiocepción.
corpúsculo de Meissner Un receptor cutáneo sensible al tacto, importante en la detección de los contornos o de estímulos de tipo Braille, especialmente por las yemas de los dedos.
▷ **corpúsculo de Pacini** Un receptor cutáneo sensible a la vibración, importante para detectar la vibración de un objeto que se sujeta.
mecanorreceptor Una neurona sensitiva que responde a estímulos mecánicos: por ejemplo, aquellos que producen presión, estiramiento o vibración de la piel o estiramiento de los músculos o tendones.

booksmedicos.org

TABLA 7.1 Categorías de receptores cutáneos

Velocidad de adaptación	Tamaño y naturaleza de campo	Identidad del receptor	Localización del receptor	Función del receptor
Lento (SA I)	Pequeño, bordes definidos	Disco de Merkel	Piel peluda y lampiña	Detección de forma y rugosidad, especialmente por las yemas de los dedos
Lento (SA II)	Grande, bordes difusos	Corpúsculos de Ruffini	Piel peluda y lampiña	Detección de fuerza estática frente a piel, estiramiento de la piel, propiocepción
Rápido (RA I)	Pequeño, bordes definidos	Corpúsculos de Meissner	Piel lampiña	Detección de contornos, estímulo tipo Braile, especialmente por yema de los dedos
Rápido (RA II)	Grande, bordes difusos	Corpúsculos de Pacini	Piel peluda y lampiña	Detección de vibración, información de extremo de objeto alargado que se sujeta, como una herramienta
		Terminación en folículo piloso	Base del folículo piloso	Detección de movimiento del pelo
		Terminación nerviosa libre	Piel peluda y lampiña	Detección de estímulos térmicos (frío o calor), estímulos nocivos, cosquilleo
		Terminación nerviosa libre	Piel pilosa	Detección de tacto agradable por frotado suave con objeto blando

www.medilibros.com

nariz. Una biopsia del nervio sural indicó una pérdida completa de las fibras mielinizadas de diámetro grande. Antes del presente estudio, negó tener ningún tipo de sensibilidad al tacto por debajo de la nariz y que había perdido la capacidad de percibir el cosquilleo cuando enfermó. Dice que las percepciones de la temperatura, el color y el prurito están intactas» (Olausson y cols., 2002, pp. 902-903).

G. L. podía de hecho detectar los estímulos que se atribuyen normalmente a los axones no mielinizados de diámetro pequeño —temperatura, dolor y prurito— pero no podía detectar estímulos táctiles normales ni vibratorios. Pero cuando se le frotaba la piel vellosa del antebrazo o de la espalda con un cepillo suave refería una sensación suave y agradable. Sin embargo, no podía determinar la dirección del frotado ni su localización precisa. Un análisis de RMf mostró que esta estimulación activaba la corteza insular, una región que se sabe asociada a respuestas emocionales y sensaciones de los órganos internos. La corteza somatosensitiva no se activaba. Cuando se estimularon de esta forma regiones de piel vellosa de sujetos control, la RMf mostró una activación de la corteza somatosensitiva primaria y secundaria así como de la corteza insular porque la estimulación activó tanto axones grandes como pequeños. La piel lampiña de la palma de la mano está inervada solo por axones mielinizados de diámetro grande. Cuando esta región se frotó con un cepillo, G. L. no comunicó ninguna sensación en absoluto, probablemente por la falta de axones pequeños desmielinizados.

Los investigadores concluyeron que, además de transmitir información sobre estímulos nocivos y térmicos, los axones no mielinizados de diámetro pequeño constituyen un «sistema para el tacto límbico que puede subyacer a respuestas emocionales, hormonales y afiliativas al contacto afectivo entre una piel y otra» (Olausson y cols., 2002, p. 900). Y, como hemos visto, G. L. ya no podía percibir el cosquilleo. Las sensaciones de cosquilleo, que

booksmedicos.org

antes pensábamos transmitían estos axones pequeños, las transmiten aparentemente los axones mielinizados grandes que se habían destruido en la paciente G. L.

Olausson y cols. (Löken y cols., 2009) observaron que las terminaciones sensitivas que detectan un frotado agradable se encuentran solo en la piel con pelo y que el frotado de la piel lampiña no proporciona estas sensaciones. Sin embargo, puedo pensar en estímulos táctiles agradables que pueden experimentarse a través de la piel lampiña de las palmas y de los dedos —por ejemplo, los proporcionados por el roce con un animal cálido con pelo o el contacto con un niño o un amante. Cuando nuestra piel con pelo contacta con la piel de otra persona, es más probable que esa persona nos esté tocando. Por el contrario, cuando nuestra piel lampiña contacta con la piel de otra persona, es más probable que nosotros la estemos tocando. De este modo, podríamos esperar que los receptores de la piel vellosa proporcionaran sensaciones agradables cuando alguien nos acariciara pero que los receptores de la piel lampiña proporcionaran sensaciones agradables cuando nosotros acariciamos a alguien.

Nuestros sentidos cutáneos se usan mucho más para analizar formas y texturas de objetos que se mueven con respecto a la superficie de la piel. En ocasiones, el propio objeto se mueve; pero más a menudo, nos movemos nosotros. Si le colocamos un objeto en la palma y le pedimos que deje la mano quieta, tendrá muchas dificultades para reconocer el objeto solo con el tacto. Si le dijese que ahora puede mover la mano, podría manipular el objeto, dejando su superficie deslizarse a través de la palma y las almohadillas de los dedos. Sería capaz de describir la forma tridimensional del objeto, su dureza, su textura, su carácter resbaladizo y otras. Obviamente, su sistema motor debe cooperar y usted necesitará la sensación cinestésica de sus músculos y articulaciones, junto a la información cutánea. Si aprieta el objeto y siente mucha presión bien localizada de retorno, es duro. Si siente una presión menos intensa y más difusa, es blando. Si produce vibraciones cuando se mueve sobre las irregularidades de los dedos, es rugoso. Si es necesario poco esfuerzo para mover el objeto mientras lo sujeta contra la piel, es resbaladizo. Si no produce vibraciones cuando se mueve a través de la piel, pero se mueve en sacudidas y cuesta cierto esfuerzo retirar los dedos de su superficie, es adherente. De este modo, nuestros sentidos corporales trabajan de forma dinámica con el sistema motor para proporcionar información útil sobre los objetos que entran en contacto con nuestra piel.

Los estudios de personas que realizan un uso especialmente preciso de las yemas de los dedos muestran cambios en las regiones de la corteza somatosensitiva que reciben información de esa parte del cuerpo. Por ejemplo, los violinistas deben realizar movimientos muy precisos con los cuatro dedos de la mano izquierda, que se usan para tocar notas presionando las cuerdas contra el mástil. La retroalimentación táctil y propioceptiva son muy importantes para un movimiento y posición precisos de los dedos con el fin de que se produzcan los sonidos del tono adecuado. Por el contrario, la colocación del pulgar, que se desliza por debajo del cuello del violín, es menos importante. En un estudio de violinistas, Elbert y cols. (1995) encontraron que las porciones de la corteza somatosensitiva derecha que reciben la información de los cuatro dedos de la mano izquierda eran de mayor tamaño que las correspondientes a la corteza somatosensitiva izquierda. La cantidad de corteza somatosensitiva que recibe información del pulgar no era mayor. (La mano derecha sujeta el arco y el violinista realiza movimientos precisos con el brazo y la muñeca, pero la información táctil de los dedos de esta mano es mucho menos importante).

TEMPERATURA

Las sensaciones de calor y frío son relativas, no absolutas, excepto en los extremos. Hay un nivel de temperatura que, para una región particular de la piel, producirá un sensación de neutralidad de temperatura —ni calor ni frío. Este punto neutro no es un valor absoluto sino que depende de los antecedentes previos del estímulo térmico de esa zona. Si la temperatura de una región de la piel aumenta unos grados, la sensación inicial del calor es sustituida por otra de neutralidad. Si la temperatura de la piel se reduce a su valor inicial, ahora siente frío. De este modo, los incrementos de temperatura reducen la sensibilidad de los receptores de calor y elevan la sensibilidad de los receptores de frío. Lo contrario se mantiene para los descensos de temperatura cutánea. Esta adaptación a la temperatura ambiental puede demostrarse fácilmente colocando una mano en un cubo de agua caliente y la otra en un cubo de agua fría hasta que tenga lugar cierta adaptación. Si después introduce simultáneamente las dos manos en agua a temperatura ambiente, sentirá calor en una mano y frío en la otra.

Hay dos categorías de receptores térmicos: aquellos que responden al calor y los que responden al frío. Los detectores de frío de la piel se localizan justo debajo de la epidermis y los detectores de calor se localizan más profundos en la piel. La información de los detectores fríos la transmiten al SNC las fibras Ad mielinizadas y la información de los detectores de frío la transmiten las fibras C no mielinizadas. Podemos determinar los estímulos térmicos sobre una amplia variedad de temperaturas, desde menos de 8 °C (frío lesivo) a más de 52 °C (calor lesivo). Los investigadores creen desde hace mucho tiempo que ningún receptor concreto podía detectar tal abanico de temperaturas y estudios recientes indican que esta idea era correcta. Ahora conocemos seis termorreceptores de mamíferos —todos miembros de la familia TRP (Bandell, Macpherson y Patapoutian, 2007; Romanovsky, 2007) (véanse la ***Figura 7.26*** y la ***Tabla 7.2***).

booksmedicos.org

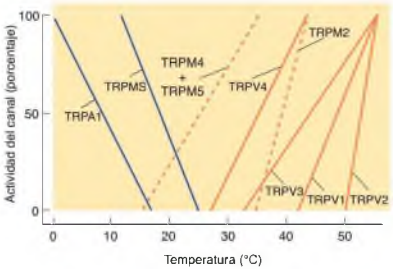


FIGURA 7.26 Actividad de los receptores termosensibles

Se muestra la actividad de los canales TRP sensibles a la temperatura activados por el frío (azul) y el calor (naranja) en función de la temperatura.

(Adaptado de Romanovsky, A. A. *American Journal of Physiology*, 2007, 292, R37-R46.)

Algunos de los receptores térmicos responden a sustancias químicas particulares así como a cambios de temperatura. Por ejemplo, el *M* en TRPM8 reconoce al mentol, un compuesto que se encuentra en las hojas de muchos miembros de la familia de la menta. Como usted indudablemente sabe, la menta sabe fría en la boca y se añade mentol a algunos cigarrillos para que el tabaco se sienta más fresco (y quizás para intentar embaucar a los fumadores con el fin de que piensen que el tabaco es menos áspero y dañino para los pulmones). El mentol proporciona una sensación de frescor porque se une y estimula al receptor TRPM8 y produce una actividad neural que el encéfalo interpreta como frialdad. Como veremos en la siguiente subsección, las sustancias químicas también pueden producir la sensación de calor.

TABLA 7.2 Categorías de receptores térmicos de mamíferos

Nombre del receptor	Tipo de estímulo	Extremos de temperatura
TRPV2	Calor nocivo	Por encima de 52 °C
TRPV´, capsaicina	Calor	Por encima de 43 °C
TRPV3	Calidez	Por encima de 31 °C
TRPV4	Calidez	Por encima de 25 °C
TRPM8, mentol	Frío	Por debajo de 28 °C

Bautista y cols. (2007) prepararon ratones con una mutación dirigida (anulada) del gen del receptor TRPM8. Vieron que la mutación dañaba mucho la respuesta de los ratones al frío ambiental. Los investigadores evaluaron la sensibilidad al frío colocando a los ratones en una caja que contenía dos cámaras conectadas por una abertura por la que los animales podían pasar. Los suelos de las cámaras estaban construidos con placas de metal con una temperatura controlada. Los ratones normales preferían pasar el tiempo en una placa a 30 °C y evitaban la placa a 20 °C. Sin embargo, los ratones con los receptores TRPM8 anulados no mostraban ninguna preferencia hasta que la temperatura de la placa fría bajaba hasta los 15 °C. Además, los registros eléctricos de las fibras C cutáneas de los ratones mutantes no mostraron signos de que hubiera neuronas sensibles al frío.

DOLOR

La historia del dolor es muy diferente a la de la temperatura y la presión; el dolor es una sensación muy complicada. Es obvio que nuestra consciencia del dolor y nuestra reacción emocional a él están controladas por mecanismos situados dentro del encéfalo. Por ejemplo, se nos puede extraer un diente de forma indolora bajo hipnosis, que no tiene ningún efecto sobre la sensibilidad de los receptores para el dolor. Los estímulos que producen dolor también tienden a desencadenar las respuestas de huida y retirada típicas de las especies. De manera subjetiva, estos estímulos *duelen*, e intentamos evitarlos o escapar de ellos. Sin embargo, a veces es mejor ignorarlos y seguir con tareas importantes. De hecho, nuestros encéfalos poseen mecanismos que pueden reducir el dolor, en parte a través de la acción de los opiáceos endógenos. Estos mecanismos se describirán con más detalle en una sección posterior de este capítulo.

La recepción del dolor, como la recepción térmica, se consigue mediante redes de terminaciones nerviosas presentes en la piel. Parece haber al menos tres tipos de receptores del dolor (denominados habitualmente *nociceptores*, o «detectores de estímulos nocivos»). Los mecanorreceptores de umbral alto son terminaciones nerviosas que responden a la presión intensa, que podría deberse a algo que frotara, estirara o pinchara la piel. Un segundo tipo de terminación nerviosa libre parece responder a extremos de calor, a ácidos y a la presencia de *capsaicina*, el ingrediente activo de la pimienta. (Observe que decimos que la pimienta «calienta» el sabor de la comida). Este tipo de fibra contiene receptores TRPV1 (Kress y Zeilhofer, 1999). La *V* viene de *vaniloide*—un grupo de sustancias químicas a la que pertenece la capsaicina. Caterina y cols. (2000) encontraron que los ratones con una anulación del gen del receptor TRPV1 mostraban menor sensibilidad a estímulos

booksmedicos.org

dolorosos con alta temperatura y bebían agua a la que se había añadido capsaicina. Los ratones respondían normalmente a estímulos mecánicos nocivos. Es probable que el receptor TRPV1 sea responsable del dolor producido por una quemadura de la piel y cambios en el equilibrio acidobásico dentro de la piel. Estos receptores son responsables del efecto irritante de sustancias químicas como el amoníaco sobre las mucosas de la nariz (Dhaka y cols., 2009). Los receptores TRPV1 también parecen intervenir en la regulación de la temperatura corporal. Además, Ghilardi y cols. (2005) encontraron que un fármaco que bloquea los receptores TRPV1 redujo el dolor en los pacientes con cáncer óseo, que parece deberse a la producción de ácido por el tumor.

Otro tipo de fibra nociceptiva contiene receptores TRPA1, que, como vimos antes en este capítulo, se encuentran en los cilios de las células ciliadas auditivas y vestibulares. Los receptores TRPA1 son sensibles a los irritantes ácidos que se encuentran en el aceite de mostaza, el aceite de gaulteria, el rábano picante y el ajo y a varios irritantes ambientales, como los que se encuentran en los escapes de los vehículos y el gas lacrimógeno (Bautista y cols., 2006; Nilius y cols., 2007). La principal función de este receptor parece proporcionar información sobre la presencia de sustancias químicas que produzcan inflamación.

PRURITO

Otras sensación nociva, el prurito (o, con más frecuencia, *picor*) se debe a la irritación de la piel. El prurito lo definió en el siglo XVII un médico alemán como una «sensación desagradable que impulsa el deseo o reflejo de rascarse» (Ikoma y cols., 2006, p. 535). Si un adulto ve a un niño rascándose en una picadura de un insecto u otra forma de irritación cutánea, el adulto dirá probablemente, «¡Deja eso, solo lo va a empeorar!» El rascado puede de hecho empeorar la irritación, pero el efecto inmediato del rascado es reducir el prurito. Davidson y cols. (2009) vieron que el rascado inhibía la actividad de las neuronas de la vía espinotalámica de los monos que transmiten sensaciones de prurito al encéfalo. Es probable que la respuesta de rascado a los estímulos que producen prurito ayuden a liberar la piel de restos irritantes de los parásitos (Davidson y Giesler, 2010). El rascado reduce el prurito porque el dolor suprime el prurito (e, irónicamente, el prurito reduce el dolor). La histamina y otras sustancias químicas liberadas por la irritación cutánea y las reacciones alérgicas son fuentes importantes de prurito. Los experimentos han demostrado que los estímulos dolorosos como el calor y el choque eléctrico pueden reducir las sensaciones de prurito producidas por una inyección de histamina en la piel, incluso cuando los estímulos dolorosos se aplican hasta a 10 cm del lugar de irritación (Ward, Wright y McMahon, 1996; Nilsson, Levinsson y Schouenborg, 1997). Por otra parte, la administración de un opiáceo en el espacio epidural que rodea a la médula espinal reduce el dolor pero a menudo produce prurito como efecto adverso no deseado (Chaney, 1995). La naloxona, un fármaco que bloquea los receptores para los opiáceos, se ha utilizado para reducir el *prurito colestásico*, un trastorno pruriginoso que acompaña a veces al embarazo (Bergasa, 2005).

Se sabe poco sobre los receptores que son responsables de la sensación de prurito, pero al menos dos tipos diferentes de neuronas transmiten información relacionada con el prurito al SNC. Johanek y cols. (2007) produjeron prurito en voluntarios mediante inyecciones intradérmicas de histamina y aplicaciones de espículas de la legumbre picapica —fibras vegetales finas como agujas que contienen una enzima que rompe las proteínas de la piel. Ambos tratamientos producen un prurito intenso, pero solo la histamina produce una zona de vasodilatación. El tratamiento previo de una placa de piel con un antihistamínico tópico impidió que la histamina produjera prurito en ese punto pero no tuvo ningún efecto sobre el prurito producido por el picapica. Por el contrario, el tratamiento previo de una placa de piel con capsaicina impidió el prurito inducido por la legumbre picapica pero no el inducido con la histamina.

Las vías somatosensitivas

Los axones somatosensitivos procedentes de la piel, los músculos o los órganos internos entran en el sistema nervioso central a través de los nervios espinales. Los localizados en la cara y la cabeza entran sobre todo a través del nervio trigémino (quinto par craneal). Los cuerpos celulares de las neuronas unipolares se localizan en los ganglios radiculares dorsales y en los ganglios de los nervios craneales. Los axones que llevan información muy bien localizada, como el tacto fino, ascienden a través de las *columnas dorsales* en la sustancia blanca de la médula espinal hasta los núcleos de la porción inferior del bulbo raquídeo. Desde aquí, los axones cruzan el encéfalo y ascienden a través del *lemnisco medial* hasta los *núcleos posteriores ventrales del tálamo*, los núcleos de relevo de la sensación somática. Los axones procedentes del tálamo se proyectan en la corteza somatosensitiva primaria, que a su vez envía axones a la corteza somatosensitiva secundaria. Por el contrario, los axones que llevan información poco localizada, como el dolor o la temperatura, forman sinapsis con otras neuronas en cuanto entran en la médula espinal. Los axones de estas neuronas atraviesan al otro lado de la médula espinal y ascienden a través de la *vía espinotalámica* hasta los núcleos posteriores ventrales del tálamo (véase la ***Figura 7.27***).

Recuerde del Capítulo 6 que la corteza visual primaria contiene columnas de células, y que cada una responde a una característica particular, como la orientación, la dominancia ocular o la frecuencia espacial.

www.medi
booksmedicos.org

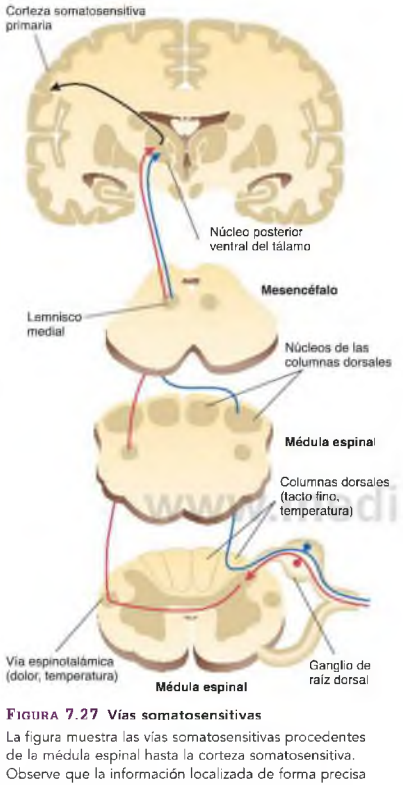


FIGURA 7.27 Vías somatosensitivas
La figura muestra las vías somatosensitivas procedentes de la médula espinal hasta la corteza somatosensitiva. Observe que la información localizada de forma precisa (como el tacto fino) y la localizada de forma imprecisa (como el dolor y la temperatura) se transmiten por vías diferentes.

Dentro de estas columnas están masas amorfas que contienen células que responden a colores particulares. La corteza somatosensitiva también tiene una disposición en columnas; de hecho, las columnas corticales las descubrió allí Mountcastle (1957) antes de que se encontraran en las cortezas visual y auditiva. Dentro de una columna, las neuronas responden a un tipo particular de estímulo (p. ej., la temperatura o la presión) aplicado a una parte particular del cuerpo.

Dykes (1983) ha revisado los estudios que indican que las zonas corticales somatosensitivas primaria y secundaria se dividen en al menos cinco (y quizás hasta diez) mapas diferentes de la superficie corporal. Dentro de cada mapa, las células responden a una submodalidad particular de receptores somatosensitivos. Se han identificado zonas separadas que responden a receptores cutáneos de adaptación lenta, receptores cutáneos de adaptación rápida, receptores que detectan cambios en la longitud muscular, receptores localizados en las articulaciones y corpúsculos de Pacini.

Como vimos en el Capítulo 6, el daño de la corteza asociativa visual puede provocar agnosia visual y, como vimos antes en este capítulo, el daño en la corteza asociativa auditiva puede provocar agnosia auditiva. No le sorprenderá aprender que el daño en la corteza asociativa somatosensitiva puede provocar una agnosia táctil. Reed, Caselli y Farah (1996) describieron a la paciente E. C., una mujer con una lesión en el lóbulo parietal izquierdo, que era incapaz de reconocer objetos comunes por el tacto. Por ejemplo, la paciente identificó una piña de pino como un cepillo, un borrador como una banda de goma y un caracol como un tapón de botella. El déficit no se debía a una pérdida simple de la sensibilidad táctil; la paciente era aún sensible al tacto ligero y al calor y al frío y podía discriminar fácilmente los objetos por su tamaño, peso y rugosidad.

Nakamura y cols. (1998) describieron al paciente M. T., que tenía un tipo diferente de agnosia táctil. El paciente M. T. tenía lesiones bilaterales en la circunvolución angular, una región del lóbulo parietal que rodea al extremo caudal de la fisura lateral. Este paciente, como la paciente E. C., tenía una sensibilidad táctil normal, pero no podía identificar objetos por el tacto. Sin embargo, al contrario que la paciente E. C., podía *dibujar* objetos que había tocado aunque no los reconociera (véase la ***Figura 7.28***). El hecho de que pudiera dibujar los objetos significa que su capacidad de percibir los tridimensionales por el tacto debía estar intacta. Sin embargo, el daño del encéfalo impidió que la información analizada por la corteza asociativa somatosensitiva se transmitiera a las partes del encéfalo responsables del control del lenguaje —y la consciencia.

Como mencioné antes, el reconocimiento de objetos por el tacto requiere la cooperación entre los sistemas somatosensitivo y motor. Cuando intentamos identificar objetos solo por el tacto, los exploramos moviendo los dedos. Valenza y cols. (2001) publicaron el caso de una paciente con un daño encefálico en el hemisferio derecho que le produjo un trastorno que ellos llamaron *apraxia táctil*. Como veremos en el Capítulo 8, la *apraxia* se refiere a la dificultad para realizar movimientos intencionados sin parálisis ni debilidad muscular. Cuando los experimentadores dieron a la paciente objetos para que los identificara por el tacto con la mano izquierda, la

booksmedicos.org

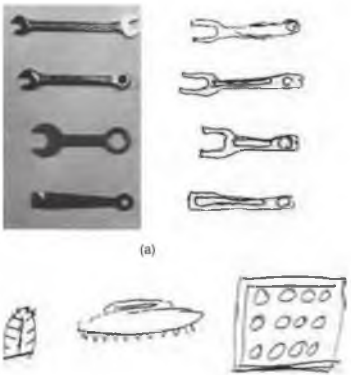


FIGURA 7.28 Agnosia táctil

(a) Dibujos de llaves palpadas pero no vistas por M. T. Aunque el paciente no reconoció los objetos como llaves mecánicas, fue capaz de dibujarlos con precisión. (b) Dibujos de objetos palpados pero no vistos por E. C. El paciente nunca reconoció los objetos por el tacto ni los dibujó de forma precisa.

(Tomado de Nakamura, J., Endo, K., Sumida, T., and Hasegawa, T. *Cortex*, 1998, 34, 375-388, and Reed, C. L., Caselli, R. J., and Farah, M. J. *Brain*, 1996, 119, 875-888. Reproducido con autorización.)

paciente exploró los objetos con los dedos de una forma desorganizada (la exploración e identificación con la mano derecha eran normales). Si los experimentadores guiaban los dedos de la paciente y exploraban un objeto de la forma en que las personas lo hacen normalmente, ella era capaz de reconocer la forma del objeto. De este modo, su deficiencia se debió a un trastorno del movimiento, no a un daño en los mecanismos encefálicos implicados en la percepción táctil.

Percepción del dolor

El dolor es un fenómeno curioso. Es más que una mera sensación; puede definirse solo por algún tipo de reacción de retirada o, en los seres humanos, por un informe verbal. El dolor puede modificarse con opiáceos, hipnosis, la administración de comprimidos de azúcar sin actividad farmacológica, emociones e incluso otras formas de estimulación, como la acupuntura. Investigaciones recientes han realizado un progreso notable en el descubrimiento de las bases fisiológicas de estos fenómenos.

Podríamos preguntar razonablemente el *porqué* de la experiencia dolorosa. La respuesta es que en la mayoría de los casos el dolor tiene una función constructiva. Por ejemplo, la inflamación, que acompaña a menudo a las lesiones cutáneas o musculares, aumenta mucho la sensibilidad de la región inflamada a los estímulos dolorosos. Este efecto motiva al sujeto para que minimice el movimiento de la parte dañada y evite el contacto con otros objetos. El efecto es reducir la probabilidad de que se produzca una mayor lesión.

Cox y cols. (2006) estudiaron tres familias del norte de Pakistán cuyos miembros incluían varias personas con una falta completa de dolor y describieron la localización del gen responsable de este trastorno. El gen, un alelo recesivo autosómico situado en el cromosoma 2, codifica un canal del sodio dependiente del voltaje, $Na_v1.7$. El caso que llamó la atención de las familias fue un niño de 10 años que representaba una «obra de teatro callejero» durante la cual se clavaba cuchillos a través de los brazos y caminaba sobre carbón sin sentir ningún dolor. Murió justo después de su décimo cuarto cumpleaños después de saltar desde el tejado de una casa. Las seis personas afectadas de las tres familias tenían lesiones en los labios o la lengua debido a mordeduras hechas por ellos mismos. Todos sufrían hematomas y cortes y muchos habían sufrido fracturas óseas que no notaban hasta que las lesiones reducían su movilidad. A pesar de su falta total de dolor ante cualquier tipo de estímulo nocivo, tenían sensaciones normales de tacto, calor, frío, propiocepción, cosquilleo y presión.

Algunos hechos ambientales disminuyen la percepción del dolor. Por ejemplo, Beecher (1959) observó que muchos soldados estadounidenses heridos en la batalla de Anzio, Italia, durante la Segunda Guerra Mundial decían que no sentían dolor en las heridas. No deseaban siquiera medicamentos. Parecía que su percepción del dolor disminuía con el alivio que sentían de haber sobrevivido a tan terrible experiencia. Hay otros casos en los que las personas refieren la percepción del dolor pero esta no les preocupa. Algunos tranquilizantes tienen este efecto y el daño de algunas partes del encéfalo también.

El dolor parece tener tres diferentes efectos perceptivos y conductuales (Price, 2000). Primero está el componente sensitivo —la percepción pura de la intensidad de un estímulo doloroso. El segundo componente es el de las consecuencias emocionales inmediatas del dolor —el carácter desagradable o grado con el que el sujeto se siente preocupado por el estímulo doloroso. Es esta característica la que se redujo en algunos de los soldados en Anzio. El tercer componente es el de las implicaciones emocionales a largo plazo del dolor crónico —la amenaza que tal dolor representa para la comodidad y el bienestar futuros.

booksmedicos.org

Estos tres componentes del dolor parecen deberse a diferentes mecanismos encefálicos. El componente puramente sensitivo del dolor está mediado por una vía procedente de la médula espinal que va a la zona ventral posterolateral del tálamo y las cortezas somatosensitivas primaria y secundaria. El componente emocional inmediato del dolor parece mediado por las vías que alcanzan la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza insular. El componente emocional a largo plazo parece mediado por las vías que alcanzan la corteza prefrontal (véase la ***Figura 7.29***).

Veamos algunas pruebas de los mecanismos encefálicos implicados en las respuestas emocionales a corto y largo plazo al dolor. Varios estudios han visto que los estímulos dolorosos activan la corteza insular y la CCA. Además, Ostrowsky y cols. (2002) encontraron que el estímulo eléctrico de la corteza insular daba lugar a informes de quemazón dolorosa y sensaciones punzantes. El daño de esta región reduce la respuesta emocional al dolor de las personas (Berthier, Starkstein y Leiguarda, 1988): continuaron sintiendo el dolor pero no parecían reconocer que era perjudicial. No se apartaban del dolor ni de la amenaza de sentirlo.

Rainville y cols. (1997) produjeron sensaciones dolorosas en seres humanos poniendo los brazos en agua helada. En este estado, los investigadores usaron la hipnosis para reducir el carácter desagradable del dolor. La hipnosis actuó; los sujetos dijeron que el dolor era menos desagradable, incluso cuando era intenso. Mientras tanto, los investigadores usaron la prueba TEP para medir la activación regional del encéfalo. Vieron que el estímulo doloroso aumentaban la actividad de la corteza somatosensitiva primaria y la CCA. Cuando se hipnotizó a los sujetos y estos lo notaron menos desagradable, la actividad de la CCA disminuyó, pero la actividad de la corteza somatosensitiva primaria permaneció elevada. Es probable que la corteza somatosensitiva primaria participe en la percepción del dolor y que la CCA participe en sus efectos emocionales inmediatos —su carácter desagradable (véase la ***Figura 7.30***).

FIGURA 7.29 Los tres componentes del dolor

Un diagrama simplificado que muestra los mecanismos encefálicos implicados en los tres componentes del dolor: el componente sensitivo, el componente emocional inmediato y el componente emocional tardío.

(Adaptado de Price, D. B. *Science*, 2000, 288, 1769-1772.)

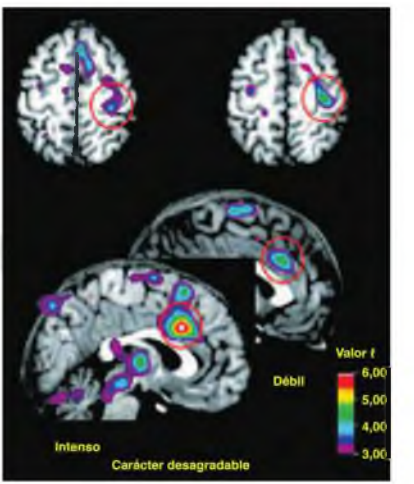


FIGURA 7.30 Componentes sensitivo y emocional del dolor

Los estudios TEP muestran regiones encefálicas que responden al dolor. *Arriba:* imágenes dorsales del encéfalo. La activación de la corteza somatosensitiva primaria (círculos en rojo) por un estímulo doloroso no se vio afectada por una reducción inducida mediante hipnosis del carácter desagradable de un estímulo doloroso, lo que indica que esta región respondió a componente sensitivo del dolor.

Abajo: imágenes mediosagitales del encéfalo. La corteza cingulada anterior (círculos rojos) mostró una activación mucho menor cuando el carácter desagradable del estímulo doloroso se redujo mediante sugestión hipnótica.

(Tomado de Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, Benoit and Bushnell, M. C. *Science*, 1997, 277, 968-971. Copyright © American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

En otro estudio del mismo laboratorio, Hofbauer y cols. (2001) produjeron el efecto opuesto. Provocaron a sujetos con un estímulo doloroso y usaron la sugestión hipnótica para reducir la intensidad percibida del dolor. Encontraron que la sugestión reducía las puntuaciones del dolor realizadas por los sujetos y también reducía la activación de la corteza somatosensitiva. De este modo, los cambios en la *intensidad* percibida del dolor se reflejan en los cambios en la activación de la corteza somatosensitiva, mientras que los cambios en el *carácter desagradable* percibido se reflejan en los cambios en la activación de la CCA.

Varios estudios de imagen funcionales han demostrado que bajo ciertas condiciones, los estímulos asociados al dolor pueden activar la CCA incluso cuando no se aplica ningún estímulo doloroso real. Osaka y cols. (2004) encontraron que la CCA se activó cuando los sujetos escucharon palabras japonesas que denotan de forma vívida varios tipos de dolor (p. ej., un dolor punzante, una cefalea desintegradora o el dolor causado por la punción con espinas). En una prueba realizada en parejas unidas por una relación amorosa, Singer y cols. (2004) encontraron que cuando las mujeres recibían un choque eléctrico doloroso en el dorso de la mano, la CCA, la corteza insular anterior, el tálamo y la corteza somatosensitiva se activaban. Cuando vieron a sus parejas recibir un choque doloroso sin recibirlo ellas, las mismas regiones (excepto la corteza somatosensitiva) se activaban. De este modo, el componente emocional del dolor —en este caso, una experiencia delegada del dolor, provocado por empatía con las sensaciones de una persona amada— provocaba respuestas en el encéfalo similares a las causadas por el dolor real. Igual que vimos en el estudio de Rainville y cols. (1997), la corteza somatosensitiva se activa solo por un estímulo nocivo real.

El último componente del dolor —las consecuencias emocionales del dolor crónico— parecen implicar a la corteza prefrontal. Como vimos en el Capítulo 11, el daño de la corteza prefrontal deteriora la capacidad de las personas de planificar el futuro y de reconocer el significado personal de situaciones en las que están implicados. Junto a la falta general de la visión, las personas con daño prefrontal tienden a no preocuparse por las implicaciones de los trastornos crónicos —incluido el dolor crónico— en el futuro.

Una forma particularmente interesante de sensación dolorosa se produce después de haber amputado una extremidad. Después de que la extremidad ya no está, hasta el 70 % de los amputados refieren sentir la extremidad que falta como si aún existiera y a menudo les duele. Este fenómeno se refiere como **miembro fantasma** (Melzak, 1992; Ramachandran y Hirstein, 1998). Las personas con miembros fantasma dicen que las extremidades se sienten muy reales, y a menudo dicen que si intentan alcanzar algo con ellas, parece como si respondieran. En ocasiones lo perciben como si lo tuvieran y sienten la necesidad de no darse contra el marco de una puerta o de dormir en una posición que lo coloque entre ellos y el colchón. Las personas han referido todo tipo de sensaciones en los miembros fantasma, incluidos el dolor, la presión, el calor, el frío, la humedad, el prurito, el sudor y sensaciones punzantes.

La explicación clásica de los miembros fantasma ha sido la actividad de los axones sensitivos pertenecientes a la extremidad amputada. Es probable que el sistema nervioso interprete esta actividad como procedente de la extremidad que falta. Cuando se cortan los nervios y no pueden restablecerse las conexiones entre las porciones proximal y distal, los extremos cortados de las porciones proximales forman nódulos conocidos como *neuromas*. El tratamiento del dolor fantasma ha sido cortar los nervios por encima de estos neuromas, seccionar las raíces dorsales que llevan la información aferente desde estos nervios a la médula espinal o provocar lesiones en las vías somatosensitivas en la médula espinal, el tálamo o la corteza cerebral. A veces estos procedimientos sirven durante algún tiempo, pero a menudo el dolor vuelve.

Melzak (1992) indicó que la sensación del miembro fantasma es inherente en la organización de la corteza parietal. Como vimos en la exposición de la negación unilateral en el Capítulo 1, la corteza parietal participa en la consciencia de nuestro propio cuerpo. De hecho, las personas con lesiones del lóbulo parietal (especialmente en el hemisferio derecho) empujan su pierna fuera de la cama creyendo que pertenece a otro. Melzak señala que algunas personas nacidas sin alguna extremidad experimentan sin embargo sensaciones de miembro fantasma, lo que podría indicar que nuestros encéfalos tienen una programación génica para proporcionar sensaciones a las cuatro extremidades.

MODIFICACIÓN ENDÓGENA DE LA SENSIBILIDAD AL DOLOR

Durante muchos años, los investigadores han sabido que la percepción del dolor puede modificarse mediante estímulos ambientales. Estudios recientes, que empezaron a finales de la década de los 70, han revelado la existencia de circuitos neurales cuya actividad puede producir analgesia. Varios estímulos ambientales pueden activar estos circuitos productores de analgesia. La mayoría de estos estímulos inducen la liberación de opiáceos endógenos, que se describieron en el Capítulo 4.

El estímulo eléctrico de localizaciones particulares dentro del encéfalo puede causar analgesia, que puede

▷ **miembro fantasma** Sensaciones que parecen originarse en una extremidad que ha sido amputada.

booksmedicos.org

ser incluso lo suficientemente profunda como para servir de anestesia en intervenciones quirúrgicas en ratas (Reynolds, 1969). Las localizaciones más eficaces parecen estar dentro de la sustancia gris periacueductal y en la zona rostroventral del bulbo raquídeo. Por ejemplo, Mayer y Liebeskind (1974) comunicaron que el estímulo eléctrico de la sustancia gris periacueductal producía una analgesia en las ratas equivalente a la producida por al menos 10 miligramos (mg) de morfina por kilogramo de peso corporal, que es una dosis elevada. La técnica se ha aplicado para reducir el dolor crónico intenso en los seres humanos: se colocan agujas finas mediante una intervención quirúrgica en partes del sistema nervioso central y se unen a un dispositivo controlado por radio que permite al paciente administrar estímulos eléctricos cuando es necesario (Kumar, Wyant y Nath, 1990).

El estímulo analgésico del encéfalo desencadena aparentemente los mecanismos neurales que reducen el dolor, sobre todo al provocar la liberación de opiáceos endógenos. Basbaum y Fields (1978, 1984), que resumieron su trabajo y el de otros, propusieron un circuito neural que media la analgesia inducida por los opiáceos. Ellos plantearon básicamente lo siguiente: los opiáceos endógenos (liberados por estímulos ambientales o administrados en forma de fármaco) estimulan los receptores para opiáceos situados en las neuronas de la sustancia gris periacueductal. Debido a que el opiáceo es inhibidor (Nicoll, Alger y Jahr, 1980), Basbaum y Fields propusieron que las neuronas que contienen los receptores para los opiáceos son en sí mismas interneuronas inhibidoras. De este modo, la administración de opiáceos activa las neuronas con las que estas interneuronas establecen sinapsis (véase la ***Figura 7.31***).

Las neuronas de la sustancia gris periacueductal envían axones al **núcleo del rafe magno,** localizado en el bulbo raquídeo. Las neuronas de este núcleo envían axones al cuerno dorsal de la sustancia gris de la médula espinal; la destrucción de estos axones elimina la analgesia inducida por una inyección de morfina. Los efectos inhibidores de estas neuronas afectan aparentemente a una o dos interneuronas en la médula espinal (mire de nuevo a la ***Figura 7.31***).

La sensibilidad al dolor puede regularse mediante conexiones neurales directas, así como por la secreción de opiáceos endógenos. La sustancia gris periacueductal recibe señales de la corteza frontal, la amígdala y el hipotálamo (Beitz, 1982; Mantyh, 1983). Estas señales entrantes permiten el aprendizaje y las reacciones emocionales que afectan a la reactividad de un animal al dolor incluso sin la secreción de opiáceos.

El dolor puede reducirse, al menos en algunas personas, administrando un placebo sin actividad farmacológica. Cuando algunas personas toman un medicamento que creen reducirá el dolor, esto desencadena la liberación de opiáceos endógenos y realmente lo reduce. Este efecto se elimina si las personas reciben una inyección de naloxona, un fármaco que bloquea los receptores para opiáceos (Eippert y cols., 2009). De este modo, para algunas personas un placebo no carece de actividad farmacológica, sino que tiene un efecto placebo. El efecto placebo puede estar mediado por conexiones de la corteza frontal con la sustancia gris periacueductal. Un estudio de imagen funcional realizado por Zubieta y cols. (2005) encontró que la analgesia inducida por el placebo induce de hecho la liberación de opiáceos

▷ **núcleo del rafe magno** Un núcleo del rafe que contiene neuronas secretoras de serotonina que se proyectan sobre la sustancia gris dorsal de la médula espinal y que participan en la analgesia producida por los opiáceos.

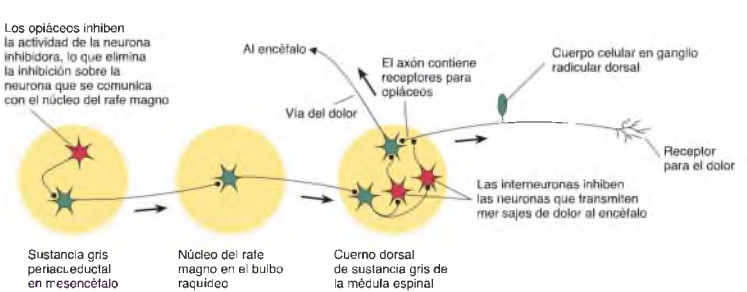


FIGURA 7.31 Analgesia inducida por opiáceos

El esquema muestra el circuito neural que media la analgesia inducida por opiáceos, tal y como propusieron Basbaum y Fields (1978).

booksmedicos.org

endógenos. Utilizaron un TEP para detectar la presencia de neurotransmisión opioide m en el encéfalo de las personas que responden a los efectos de un placebo. Como la Figura 7.32 muestra, varias regiones del encéfalo, incluida la corteza cingulada anterior y la corteza insular, mostraron signos de actividad opiácea endógena (véase la ***Figura 7.32***).

Un interesante estudio realizado por Waber y cols. (2008) encontró que la eficacia de un placebo se relacionaba directamente con su valor percibido. Los voluntarios recibieron un comprimido de placebo que se decía disminuiría el dolor. A algunas personas se les dijo que los comprimidos costaban normalmente 2,5 dólares y a otros que el precio era de 10 centavos cada uno. Antes y después de tomar el comprimido, los sujetos recibieron descargas eléctricas en las muñecas y puntuaron la intensidad del dolor que la descarga les producía. Como muestra la Figura 7.33, sujetos que creen que han recibido un comprimido caro mostraron una mayor reducción de la percepción del dolor que los que creían que habían recibido uno barato (véase la ***Figura 7.33***).

Un estudio de imagen funcional realizado por Wager y cols. (2004) apoya la idea de que la corteza prefrontal interviene en la analgesia inducida por el placebo. Administraron estímulos dolorosos (calor o descarga eléctrica) a la piel con o sin la aplicación de una crema «analgésica» que en realidad era un placebo. Observaron un efecto placebo: comunicaron un dolor menos intenso y redujeron la actividad en las regiones primarias reactivas al dolor del encéfalo, incluidos el tálamo, la CCA y la corteza insular. También observaron un *aumento* de la actividad en la corteza prefrontal y en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. Es probable que la expectación de una menor sensibilidad al dolor aumentara la actividad de la corteza prefrontal, y que las conexiones a esta región con la sustancia gris periacueductal activaran los mecanismos endógenos de la analgesia (véase la ***Figura 7.34***).

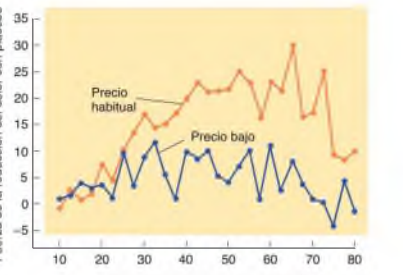


FIGURA 7.33 Efecto del precio percibido de un fármaco sobre la analgesia con placebo

F gráfico muestra que los sujetos que refirieron menor reducción del dolor con un placebo cuando pensaron que e precio era menor.

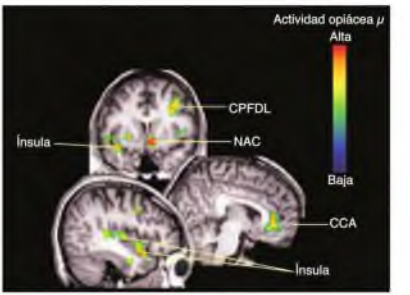


FIGURA 7.32 Efectos del placebo sobre la neurotransmisión opiácea μ

La f gura muestra los encéfalos de personas que respondieron a los efectos del placebo analgésico. CCA = corteza cingulada anterior; CPFDL = corteza prefrontal dorsolateral;t NAC = núcleo *accumbens*.

(Tomado de Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E., and Stohler, C. S. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7754-7762. Reproducido con autorización.)

FIGURA 7.34 El efecto placebo

Las RM funcionales muestran un aumento de la actividad en a corteza prefrontal dorsolateral y la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo de los sujetos que mostraron una menor sensibilidad al dolor en respuesta a la administración de un placebo.

(Tomado de Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., and Cohen, J. D. *Science*, 2004, 303, 1162-1166. Copyright © American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Parece que una cantidad considerable de circuitos neurales se dedica a reducir la intensidad del dolor. ¿Qué funciones realizan estos circuitos? Cuando un animal se encuentra con un estímulo nocivo, el animal suele dejar lo que está haciendo y lleva a cabo conductas de retirada o huida. Es obvio que estas respuestas son muy apropiadas. Sin embargo, a veces son contraproducentes. Por ejemplo, los machos que luchan por acceder a las hembras durante la época de apareamiento no pasarán sus genes si el dolor desencadena respuestas de retirada que interfieran con su lucha. De hecho, la lucha y la actividad sexual estimulan mecanismos encefálicos de analgesia.

Komisaruk y Larsson (1971) encontraron que el sondaje suave de la vagina de la rata con una varilla de vidrio producía analgesia. Tal sondaje también incrementa la actividad de las neuronas en la sustancia gris periacueductal y reduce la reactividad de las neuronas en la región ventrobasal del tálamo al estímulo doloroso (Komisaruk y Steinman, 1987). El fenómeno también se produce en los seres humanos; Whipple y Komisaruk (1988) encontraron que la estimulación vaginal administrada por el propio sujeto reduce la sensibilidad a los estímulos dolorosos pero no a los estímulos táctiles neutros. Es probable que la copulación desencadene mecanismos analgésicos. El significado adaptativo de este fenómeno es claro: los estímulos dolorosos encontrados durante el curso de la copulación tienen menos probabilidades de interrumpir tal conducta; de este modo, la posibilidad de embarazo aumenta.

RESUMEN INTERMEDIO

Sentidos corporales

La información sensitiva cutánea la proporcionan receptores especializados de la piel. La piel lampiña es la piel sin pelo de las palmas y las plantas de los pies. Los receptores cutáneos participan en el tacto y explorar objetos del ambiente y los manipulan. Los discos de Merkel proporcionan información sobre la forma y rugosidad, especialmente a las yemas de los dedos. Los corpúsculos de Ruffini proporcionan información sobre las fuerzas estáticas a la piel y sobre el estiramiento de la piel, lo que contribuye a la retroalimentación cinestésica. Los corpúsculos de Meissner proporcionan información sobre los contornos y los estímulos similares al Braille, especialmente a las yemas de los dedos. Los corpúsculos de Pacini proporcionan información sobre la vibración, especialmente la detectada por el contacto con los extremos de objetos alargados como las herramientas con otros objetos. Los estímulos dolorosos y los cambios de la temperatura los detectan las terminaciones nerviosas.

Cuando las dendritas de los mecanorreceptores se comban, los canales iónicos se abren, lo que produce un potencial del receptor. Aunque la mayor parte de la información táctil se transmite a través del SNC por medio de axones mielinizados de conducción rápida, el roce suave produce una sensación agradable mediada por axones pequeños sin mielinizar. Esta información la recibe la corteza insular, una región asociada a respuestas emocionales.

A no ser que la piel se mueva, la sensación táctil proporciona poca información sobre la naturaleza de los objetos que toca. El movimiento y la manipulación proporcionan información sobre la forma, la masa, la textura y otras características físicas de los objetos que se sienten. La experiencia táctil, como la obtenida por los músicos, aumenta la porción de la corteza somatosensitiva dedicada a los dedos implicados en esta experiencia.

Los receptores de temperatura se adaptan a la temperatura ambiental; los cambios moderados en la temperatura cutánea se perciben pronto como neutros y las desviaciones por encima o por debajo de esta temperatura se perciben como calor o frío. La transducción de diferentes rangos de temperaturas se consigue con seis miembros de la familia de receptores TRP (potencial de receptor transitorio). Uno de los receptores del frío, TRPM8, también responde al mentol y participa en la reactividad al frío ambiental. Hay al menos tres tipos diferentes de receptores para el dolor: los mecanorreceptores de umbral alto; las fibras con receptores para capsaicina (receptores TRPV1), que detectan extremos de calor, ácidos y la presencia de capsaicina; y las fibras con receptores TRPA1, que son sensibles a irritantes químicos e inflamación. El prurito es una sensación desagradable transmitida por dos tipos diferentes de receptores desconocidos. El dolor y el prurito son mutuamente inhibidores.

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

La información somatosensitiva precisa y bien localizada la transmite una vía a través de las columnas dorsales y sus núcleos y el lemnisco medial, que conecta los núcleos de la columna dorsal con los núcleos posteriores ventrales del tálamo. La información sobre el dolor y la temperatura asciende por la médula espinal a través del sistema espinotalámico. La sensibilidad orgánica alcanza el sistema nervioso central por medio de axones que viajan a través de los nervios de los sistemas nerviosos autónomos.

Las neuronas en la corteza somatosensitiva primaria se disponen de forma topográfica, en función de la parte del cuerpo de la que reciben la información sensitiva (representación somatotópica). Las columnas que están dentro de la corteza somatosensitiva responden a un tipo particular de estímulo de una región particular del cuerpo. Diferentes tipos de receptores corporales sensitivos envían su información a zonas separadas de la corteza somatosensitiva. El daño de la corteza asociativa somatosensitiva puede causar una agnosia táctil, una incapacidad para reconocer objetos comunes por medio del tacto. La apraxia táctil se refiere a una dificultad para explorar objetos con los dedos.

Un canal del sodio particular dependiente del voltaje, $Na_x1.7$, desempeña una función esencial en la sensación dolorosa. Las mutaciones del gen de esta proteína producen una insensibilidad total al dolor. La percepción del dolor no es un función simple de estimulación de receptores del dolor; es un fenómeno complejo con componentes sensitivos y emocionales que pueden modificar la experiencia y el ambiente inmediato. El componente sensitivo está mediado por las cortezas somatosensitivas primaria y secundaria, el componente emocional inmediato parece mediado por la corteza cingulada anterior y la corteza insular y el componente emocional a largo plazo parece mediado por la corteza prefrontal. Los estudios de imagen funcionales que utilizan la sugestión hipnótica han encontrado que un descenso en el componente sensitivo del dolor redujo la activación de la corteza somatosensitiva y que esa reducción del carácter desagradable del dolor redujo la activación de la corteza cingulada anterior. El fenómeno del miembro fantasma, que se acompaña a menudo del dolor fantasma, parece inherente en la organización del lóbulo parietal.

Igual que tenemos mecanismos para percibir el dolor, poseemos mecanismos para reducirlo, para producir analgesia. En las circunstancias apropiadas, las neuronas de la sustancia gris periacueductal son estimuladas a través de conexiones sinápticas con la corteza frontal, la amígdala y el hipotálamo. Además, algunas células neurosecretorias del encéfalo liberan encefalinas, una clase de opiáceos endógenos. Las conexiones de la sustancia gris periacueductal al núcleo magno del rafe del bulbo raquídeo activan a las neuronas serotoninérgicas localizadas allí. Estas neuronas envían axones al cuerno dorsal de la sustancia gris de la médula espinal, donde inhiben la transmisión de la información dolorosa al encéfalo. En los seres humanos, el dolor crónico se trata a veces implantando electrodos en la sustancia gris periacueductal o en el tálamo y permitiendo a los pacientes estimular el encéfalo a través de estos electrodos cuando el dolor se hace intenso.

Los estudios de imagen funcionales indican que el efecto placebo puede deberse a un incremento de la actividad de la corteza prefrontal, que activa la sustancia gris periacueductal e inhibe la actividad de la cortea cingulada anterior y de la corteza insular, lo que induce analgesia. La analgesia se produce cuando es importante que el animal continúe una conducta que tendería a ser inhibida por el dolor —por ejemplo, el emparejamiento o la lucha. La administración de un placebo también puede producir analgesia. Como este efecto se bloquea con naloxona, en él debe participar la liberación de opiáceos endógenos.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Las yemas de los dedos y labios son las partes más sensibles de nuestro cuerpo; cantidades relativamente grandes de la corteza somatosensitiva primaria se dedican a analizar la información de estas partes del cuerpo. Es fácil entender por qué las yemas de los dedos son tan sensibles: Las usamos para explorar objetos por el tacto. Pero, ¿por qué son nuestros labios tan sensibles? ¿Tiene esto algo que ver con la comida?

booksmedicos.org

Gusto

Los estímulos que hemos encontrado hasta ahora producen potenciales de receptor mediante la impartición de energía física: térmica, fotónica (que implica la luz) o cinética. Sin embargo, los estímulos recibidos por los últimos dos sentidos que vamos a estudiar —el gusto y el olfato— interactúan con sus receptores de forma química. Esta sección expone el primero de ellos: el gusto.

Los estímulos

El gusto se relaciona claramente con la comida; esta modalidad de sentido nos ayuda a determinar la naturaleza de las cosas que nos metemos en la boca. Para que se guste una sustancia, sus moléculas deben disolverse en la saliva y estimular los receptores gustativos de la lengua. Los sabores de las diferentes sustancias varían, aunque mucho menos de lo que creemos generalmente. Solo hay seis cualidades del gusto: *amargor, acidez, dulzor, gusto salado, umami* y *sabor graso*. Usted estará familiarizado con las cuatro primeras cualidades y describiré la quinta y la sexta más adelante. El sabor, a diferencia del gusto, es una composición del olfato y el gusto. Gran parte del sabor de los alimentos depende de su olor; las personas *anósmicas* (que carecen del sentido del olfato) o las personas cuyos orificios nasales están obstruidos tienen dificultades para distinguir entre diferentes alimentos solo por el gusto.

La mayoría de los vertebrados poseen sistemas gustativos que responden a las seis cualidades gustativas. (Una excepción es la familia del gato; leones, tigres, leopardos y gatos no detectan el dulzor, pero, ninguno de los alimentos que consumen normalmente es dulce.) Está claro que los receptores para el dulzor son detectores de alimentos. Es seguro el consumo de la mayoría de los alimentos con sabor dulce, como las frutas y algunas verduras (Ramirez, 1990). Los receptores para el sabor salado detectan la presencia de cloruro sódico. En algunos ambientes no se obtienen cantidades inadecuadas de este mineral de la fuente habitual de alimento, de modo que los detectores de cloruro sódico ayudan al animal a detectar su presencia. Las lesiones que producen hemorragia reducen el sodio con rapidez, de modo que la capacidad de encontrarlo rápidamente puede ser crítica. En los últimos años, los investigadores han reconocido la existencia de una quinta calidad del sabor: *umami*. El **umami,** una palabra japonesa que significa «buen sabor», se refiere al sabor del glutamato monosódico (GMS), una sustancia que se utiliza a menudo como saborizante en la cocina asiática (Kurihara, 1987; Scott y Plata-Salaman, 1991). El receptor para el umami detecta la presencia de glutamato, un aminoácido que se encuentra en las proteínas. Es probable que el receptor para el umami proporcione la capacidad de gustar proteínas, un nutriente importante.

La mayoría de las especies de animales ingerirán fácilmente sustancias que tengan un sabor dulce o algo salado. De forma análoga, se sienten atraídos por alimentos ricos en aminoácidos, lo que explica el uso del GMS como saborizante. Sin embargo, tenderán a evitar sustancias que sepan ácidas o amargas. Debido a la actividad bacteriana, muchos alimentos se vuelven ácidos cuando se estropean. Además, la mayoría de las frutas verdes son ácidas. La acidez sabe acre y desencadena una reacción de evitación. (Por supuesto, hemos aprendido a hacer mezclas muy apreciadas de dulce y ácido, como la limonada). El amargor se evita de forma casi universal y no puede mejorarse fácilmente añadiendo algo de dulzor. Muchas plantas producen alcaloides venenosos, que las protegen de ser consumidas por los animales. Los alcaloides saben amargo; de este modo, el receptor para el amargor sirve indudablemente a los animales calientes para mantenerse alejados de estas sustancias químicas.

Durante muchos años, los investigadores han sabido que muchas especies de animales (incluidos nosotros) muestran una preferencia clara por los alimentos ricos en grasa. Como no hay un sabor claro asociado a la presencia de grasa, la mayoría de los investigadores concluyeron que detectamos la grasa por su olor y textura («sensibilidad oral»). Sin embargo, Fukuwatari y cols. (2003) vieron que las ratas con un sentido del olfato destruido seguían mostrando preferencia por una dieta líquida que contenía ácidos grasos de cadena larga, uno de los productos del catabolismo de la grasa. Cuando las grasas alcanzan la lengua, parte de esas moléculas se rompen en ácidos grasos gracias a la acción de una enzima llamada *lipasa lingual*, que se encuentra en la vecindad de las papilas gustativas. La actividad de la lipasa lingual asegura el estímulo de los detectores de ácidos grasos cuando entre en la boca alimento que contenga grasa. Cartoni y cols. (2010) identificaron dos receptores acoplados a la proteína G que parecen responsables de la detección de la presencia de ácidos grasos en la boca. Los investigadores encontraron que los ratones con una mutación dirigida a los genes responsables de la producción de estos receptores mostraban una menor preferencia por los ácidos grasos y que las respuestas de los nervios gustativos a los ácidos grasos también estaban reducidas.

Anatomía de las papilas gustativas y de las células gustativas

La lengua, el paladar, la faringe y la laringe contienen aproximadamente 10.000 papilas gustativas. La mayoría de estos órganos receptores se disponen alrededor de

▷ **umami** La sensación gustativa producida por el glutamato.

booksmedicos.org

las *papilas*, pequeñas protuberancias de la lengua. Las *papilas fungiformes*, localizadas en los dos tercios anteriores de la lengua, contienen hasta ocho papilas gustativas, junto a los receptores para la presión, el tacto y la temperatura. Las *papilas foliadas* constan de hasta ocho pliegues paralelos a lo largo de cada borde del dorso de la lengua. Hay aproximadamente 1.300 papilas gustativas en estos pliegues. Las *papilas circunvaladas*, dispuestas en una V invertida sobre el tercio posterior de la lengua, contienen aproximadamente 250 papilas gustativas. Son como mesetas rodeadas de un foso defensivo. Las papilas gustativas constan de grupos de veinte a veinticinco células receptoras, neuronas especializadas dispuestas en algo así como los gajos de una naranja. Los cilios se localizan en el extremo de cada célula y se proyectan a través de la abertura de la yema gustativa (el poro) dentro de la saliva que cubre la lengua. Las uniones herméticas entre células gustativas adyacentes impiden a las sustancias de la saliva difundirse libremente en la propia yema gustativa. La Figura 7.35 muestra el aspecto de una papila circunvalada; una sección transversal a través de la trinchera contiene una yema gustativa (véase la ***Figura 7.35***).

Las células receptoras gustativas forman sinapsis con las dendritas de neuronas bipolares cuyos axones transmiten información gustativa al encéfalo a través de los pares craneales séptimo, noveno y décimo. El neurotransmisor liberado por las células receptoras es el trifosfato de adenosina (ATP), la molécula producida por las mitocondrias para el almacén de energía dentro de las células (Finger y cols., 2005). Las células receptoras tienen una vida de solo diez años. Rápidamente se desprenden quedando expuestas directamente a un ambiente bastante hostil. A medida que degeneran son reemplazadas por células recién desarrolladas; la dendrita de la neurona bipolar pasa a la nueva célula (Beidler, 1970).

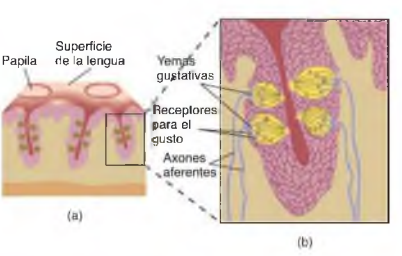


FIGURA 7.35 La lengua

(a) Papilas en la superficie de la lengua. (b) Papilas gustativas.

Percepción de la información gustativa

La transducción del gusto es similar a la transmisión química que se produce en la sinapsis: la molécula que produce el gusto se une al receptor y produce cambios en la permeabilidad de la membrana que provocan potenciales del receptor. Diferentes sustancias se unen a diferentes tipos de receptores, lo que produce sensaciones gustativas diferentes. En esta sección describiré lo que sabemos sobre la naturaleza de las moléculas con sabores particulares y de los receptores que detectan su presencia.

Para que sea salada, una sustancia debe ionizarse. Aunque el mejor estímulo para los receptores de lo salado es el cloruro sódico (NaCl), varias sales que contienen cationes metálicos (como el Na^+, el K^+ y el Li^+) con un pequeño anión (como el Cl^-, el Br^-, el SO_4^{2-} o el NO_3^-) saben saladas. El receptor para el sabor salado parece un simple canal de sodio. Cuando está presente en la saliva, el sodio entra en la célula gustativa y la despolariza, lo que desencadena potenciales de acción que hacen que la célula libere un neurotransmisor (Avenet y Lindemann, 1989; Kinnamon y Cummings, 1992). La mejor prueba de que los canales del sodio participan es el hecho de que la amilorida, un fármaco que se sabe bloquea los canales el sodio, impide que el cloruro de sodio active a las células gustativas y reduzca las sensaciones de salinidad. Sin embargo, el fármaco no bloquea completamente estas sensaciones en los seres humanos, de modo que la mayoría de los investigadores creen que participa más de un tipo de receptor (Schiffman, Lockhead y Maes, 1983; Ossebaard, Polet y Smith, 1997).

Los receptores para la acidez parecen responder a los iones hidrógeno presentes en las soluciones ácidas. Sin embargo, debido a que el sabor ácido de un ácido particular no es solo una función de la concentración de iones hidrógeno, los aniones deben tener también algún efecto. La razón de este efecto aniónico aún se desconoce. Huang y cols. (2006) publicaron el descubrimiento del receptor para el sabor ácido: un canal iónico de potencial de receptor transitorio conocido como PKD2L1. (El desafortunado nombre de este canal es el de *canal iónico similar al de la enfermedad renal poliquística.*) La Figura 7.36 muestra la actividad registrada en los nervios que inervan a los receptores gustativos de la lengua de los ratones normales y de los ratones con el gen del canal iónico PKD2L1 anulado. Como puede ver, las fibras gustativas aferentes de los ratones normales mostraron respuestas a cinco categorías de estímulos gustativos, pero los ratones con PKD2L1 anulado no mostraron ninguna respuesta a los ácidos. Sin embargo, las respuestas de estos ratones a las otras cuatro categorías de sabores fueron normales (véase la ***Figura 7.36***).

booksmedicos.org

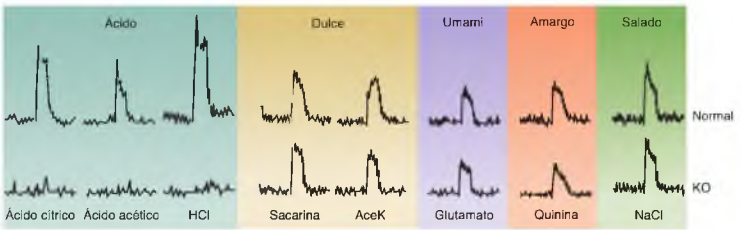


FIGURA 7.36 El receptor para el ácido

Las respuestas se registraron de los nervios que inervan los receptores gustativos de la lengua de ratones normales y de ratones con una anulación (o *knockout*, KO) de los canales iónicos de potencial de receptor transitorio PKD2L1. Esta mutación solo afectó a la sensibilidad a las sustancias con sabor ácido.

(Adaptado de Huang, A. L., Chen, X., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Guo, W., Tränker, D., Ryba, N. J. P., and Zuker, C. S. *Nature*, 2006, 442, 934-938.)

El estímulo para la acidez —la presencia de ácidos— está claro. Sin embargo, las sustancias amargas y dulces son más difíciles de caracterizar. El estímulo típico para el sabor amargo es un alcaloide vegetal como la quinina; para el sabor dulce es un azúcar como la glucosa o la fructosa. El hecho de que algunas moléculas desencadenen ambas sensaciones indicó a los primeros investigadores que los receptores para los sabores amargo y dulce podían ser similares. Por ejemplo, la cáscara de la naranja sevillana contiene un glucósido (azúcar complejo) que sabe sumamente amargo; la adición de un ión hidrógeno a la molécula hace que sepa intensamente dulce (Horowitz y Gentili, 1974). Algunos aminoácidos saben dulce. De hecho, el edulcorante comercial aspartamo consta solo de dos aminoácidos: aspartato y fenilalanina.

Los receptores sensibles para los sabores amargo y dulce están ligados a una proteína G conocida como *gustducina*, que tiene una estructura muy parecida a la de la *transducina*, la proteína G implicada en la transducción de la información fotónica en la retina. Los receptores sensibles al umami están ligados a la gustducina y la transducina (McLaughlin y cols., 1993; Wong, Gannon y Margolskee, 1996; He y cols., 2004). Cuando una molécula amarga se une al receptor, la proteínas G activa una enzima que comienza un ciclo de reacciones químicas que inducen la liberación de ATP, el neurotransmisor de las células receptoras gustativa.

Pruebas recientes han descubierto dos familias de receptores responsables de la detección de los sabores dulce, amargo y umami (véase la revisión de Scott, 2004). La primera familia, T1R, tiene tres miembros: T1R1, T1R2 y T1R3, producidos por tres genes diferentes. El receptor para el dulce consta de dos componentes: T1R2 + T1R3. Los receptores para el umami constan de T1R1 + T1R3. Un receptor gustativo dado puede ser sensible al sabor dulce o el umami pero no a ambos. A los compuestos amargos los detecta la segunda familia de receptores, T2R, de los cuales hay 30 miembros (Matsunami, Montmayeur y Buck, 2000). Una célula receptora gustativa dada sensible al amargor contiene una de las muchas diferentes variedades de T2R, lo que indica que cada célula puede detectar la presencia de muchas moléculas diferentes con sabor amargo. Como vimos, muchos compuestos encontrados en la naturaleza que nos saben amargos son venenosos. En lugar de confiar la detección de estos compuestos a un solo receptor, el proceso evolutivo nos ha dado la capacidad de detectar una amplia variedad de compuestos con diferentes formas moleculares (véase la ***Figura 7.37***).

El receptor para el sabor amargo T2R también está presenten en la mucosa de la nariz, donde detecta irritantes y bacterias (Tizzano y cols., 2010). Cuando se les estimula, estos receptores desencadenan respuestas protectoras como el estornudo. Jeon y cols. (2008) encontraron que los receptores para el sabor amargo T2R del intestino pueden intervenir en la reducción de la absorción de sustancias tóxicas que ya se han ingerido.

Antes mencioné que los gatos eran insensibles a los sabores dulces. Li y cols. (2005) descubrieron la razón para la falta de la insensibilidad al dulce: el ADN de los miembros de la familia de los gatos (los investigadores estudiaron los gatos domésticos, los tigres y los guepardos) carecen de los genes funcionales que producen las proteínas T1R2, uno de los componentes de los receptores para el sabor dulce (mire de nuevo a la ***Figura 7.37***). Los investigadores indicaron que esta mutación era probablemente un acontecimiento importante en la evolución del comportamiento carnívoro de los gatos. Margolskee y cols. (2007) encontraron que los receptores para el dulzor T1R3 en el intestino de los ratones detectan la presencia de azúcar y edulcorantes artificiales

booksmedicos.org

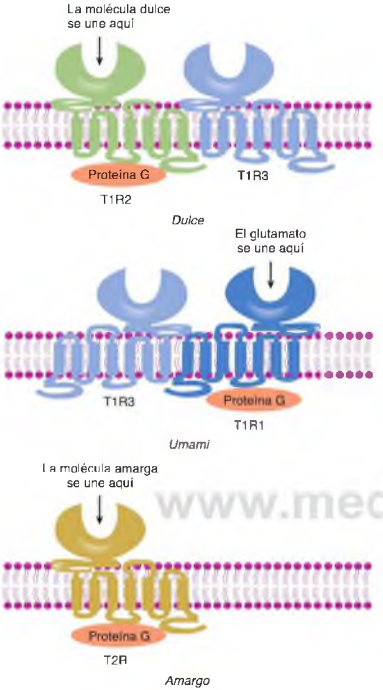


FIGURA 7.37 Estructura de los receptores gustativos
Dibujo esquemático de la estructura de los receptores responsables de la detección de los sabores dulce, amargo y umami.

y participan en el control de la absorción de la glucosa. Los ratones con una mutación dirigida contra el gen del T1R3 eran insensibles a la presencia de sustancias dulces en el intestino.

La vía gustativa

La información gustativa se transmite a través de los pares craneales 7, 9 y 10. La información de la parte anterior de la lengua viaja a través de la **cuerda del tímpano,** una rama del séptimo par craneal (nervio facial). Los receptores gustativos de la parte posterior de la lengua envían información a través de la rama lingual del noveno par craneal (nervio glosofaríngeo); el décimo par craneal (nervio vago) lleva información procedente de los receptores del paladar y la epiglotis. La cuerda del tímpano obtiene su nombre de su paso a través del oído medio justo por debajo del tímpano. Debido a su cómoda localización, es accesible a un registro o estimulación con electrodos. Los investigadores han tomado incluso registros de este nervio durante el curso de operaciones óticas en seres humanos.

La primera estación repetidora es el **núcleo de la vía solitaria,** localizado en el bulbo raquídeo. En los primates las neuronas sensibles al gusto de este núcleo envían sus axones al núcleo talámico posteromedial ventral, un núcleo que también recibe la información somatosensitiva recibida del nervio trigémino (Beckstead, Morse y Norgren, 1980). Las neuronas talámicas sensibles al gusto envían sus axones a la corteza gustativa primaria, que se localiza en la base de la corteza frontal y en la corteza insular (Pritchard y cols., 1986). Las neuronas de esta región se proyectan en la corteza gustatoria sensitiva, localizada en la corteza orbitofrontal caudolateral (Rolls, Yaxley y Sienkiewicz, 1990). Al contrario que la mayoría de las otras modalidades sensitivas, el gusto está representado de forma ipsilateral en el encéfalo; es decir, el lado derecho de la lengua se proyecta en el lado derecho del encéfalo y el lado izquierdo se proyecta en el izquierdo (véase la ***Figura 7.38***).

En un estudio funcional de imagen, Schoenfeld y cols. (2004) hicieron a varias personas beber agua con sabor dulce, ácido, amargo y umami. Los investigadores encontraron que gustar cada sabor activaba diferentes regiones en la zona gustativa primaria de la corteza insular. Aunque las localizaciones de las regiones reactivas al sabor diferían entre uno y otro sujeto, se observó el mismo patrón cuando se estudió a un sujeto dado en diferentes ocasiones. De este modo, la representación de los sabores en la corteza gustativa es idiosincrásica pero estable (véase la ***Figura 7.39***).

Además de recibir información de los receptores gustativos, la corteza gustativa también recibe estímulos térmicos, mecánicos, viscerales y nociceptivos (dolorosos), lo que interviene indudablemente en la determinación del sabor del alimento (Carleton, Accola y Simon, 2010). La información gustativa también alcanza la amígdala y el hipotálamo y el prosencéfalo (Nauta, 1964; Russchen, Amaral y Price, 1986). Muchos investigadores creen que la vía hipotalámica media los efectos de refuerzo de los

▷**cuerda del tímpano** Una rama del nervio facial que pasa por debajo del tímpano; lleva la información gustativa desde la parte anterior de la lengua y controla la secreción de algunas glándulas salivales.
▷**núcleo de la vía solitaria** Un núcleo del bulbo raquídeo que recibe información de los órganos viscerales y del sistema gustativo.

booksmedicos.org

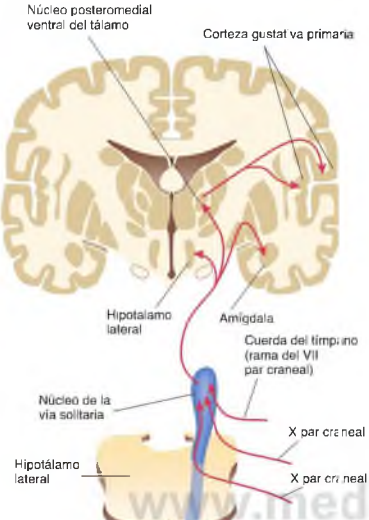


FIGURA 7.38 Vías neurales del sistema gustativo

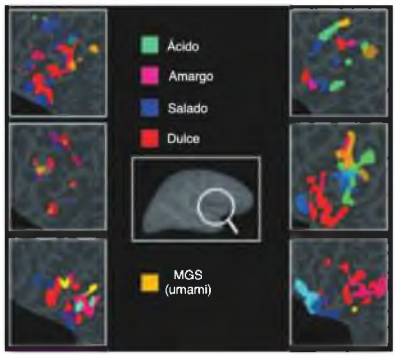


FIGURA 7.39 Activación de la corteza gustativa primaria por estímulos gustativos

Las imágenes de RM funcional del encéfalos de seis sujetos revelaron que las regiones reactivas variaban entre ellos pero eran estables en cada sujeto.

(Tomado de Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schüssler, K., Noesselt, T., Hopf, J. M., and Heinze, H. J. *Neuroscience*, 2004, 127, 347-353, con autorización de Elsevier.)

www.medilibros.com

sabores dulce, umami y ligeramente salado. De hecho, algunas neuronas del hipotálamo responden a los estímulos dulces solo cuando el animal está hambriento (Rolls y cols., 1986).

RESUMEN INTERMEDIO

Gusto

Los receptores gustativos detectan solo seis cualidades sensoriales: amargo, ácido, dulce, salado, umami y graso. Los alimentos amargos contienen a menudo alcaloides vegetales, muchos de los cuales también son venenosos. Los alimentos ácidos suelen haber sufrido una fermentación bacteriana, que puede producir toxinas. Por otra parte, los alimentos dulces (como las frutas) suelen ser nutritivas y seguras para comer y los alimentos salados contienen un catión esencial: sodio. El hecho de que las personas de las culturas ricas tiendan hoy a ingerir cantidades excesivas de alimentos dulces y salados indica que estas cualidades gustativas se refuerzan de forma natural. El umami, el sabor del glutamato, identifica proteínas.

Los receptores para el sabor salado parecen ser simples canales del sodio. Los receptores para el sabor ácido parecen detectar la presencia de iones hidrógenos, que activan un canal iónico de potencial de receptor transitorio conocido como PKD2L1. Los sabores amargo, dulce y umami los detectan dos familias de receptores: el dulzor un receptor que consta de T1R2 + T1R3, el umami por uno que consta de T1R1 + T1R3 y el amargor por un tercer miembro diferente de la familia T2R. Dos receptores acoplados a la proteína G detectan moléculas de ácidos grasos producidos cuando una enzima, la lipasa lingual, se rompe en algunas moléculas de grasa en la boca.

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

La información gustativa procedente de la parte anterior de la lengua viaja a través de la cuerda del tímpano, una rama del nervio facial que pasa por debajo del tímpano en su camino hacia el encéfalo. La parte posterior de la lengua envía información gustativa a través del nervio glosofaríngeo y el paladar y la epiglotis envían información gustativa a través del nervio vago. La información gustativa la recibe el núcleo de la vía solitaria (localizado en el bulbo raquídeo) y pasa por el tálamo posteromedial ventral hasta la corteza gustativa primaria situada en las zonas frontal basal e insular. Diferentes sabores activan diferentes regiones de la corteza gustativa primaria. La corteza orbitofrontal caudolateral contiene la corteza gustativa secundaria. La información gustativa también se envía a la amígdala, el hipotálamo y el prosencéfalo basal.

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

Las abejas y las aves pueden gustar sustancias dulces, pero los gatos y los caimanes no. Es obvio que la capacidad de detectar el gusto de sustancias particulares se relaciona con la cantidad de alimentos que una especie come. Si, a través del proceso de la evolución, una especie desarrolla una gran variedad de alimentos, ¿qué piensa que vendrá en primer lugar: el alimento o el receptor? ¿empezaría una especie comiendo primero algo nuevo (es decir, algo con un sabor dulce) y después desarrollaría los receptores gustativos adecuados, o evolucionarían primero los receptores gustativos y después esto llevaría al animal a un nuevo sabor?

Olfato

El olfato, el segundo sentido químico, nos ayuda a identificar el alimento y evita aquellos que se han estropeado y no son adecuados para la alimentación. Ayuda a los miembros de muchas especies a seguir a las presas o a detectar a los predadores e identificar a los amigos, los adversarios y las parejas receptivas. Aunque muchos otros mamíferos, como los perros, tienen sistemas olfatorios más sensibles que los seres humanos, no debemos infravalorarnos. El sistema olfatorio solo es segundo tras el sistema visual en el número de células receptoras sensitivas, con una cifra calculada de 10 millones de células. Podemos oler algunas sustancias a menores concentraciones que las que pueden detectar la mayoría de los instrumentos de laboratorio más sensibles.

Durante años he dicho a mis estudiantes que una razón de la diferencia en la sensibilidad entre nuestro sistema olfatorio y los de otros mamíferos es que los demás mamíferos colocan la nariz allí donde los olores son más fuertes —justo por encima del suelo. Por ejemplo, un perro siguiendo un rastro de olor a lo largo del suelo, donde los olores de un animal que pasaba por allí se han aferrado. Incluso la nariz de un sabueso no sería muy útil si estuviera localizada a 150 o 180 cm del suelo, como las nuestras. Me satisface saber que un estudio científico estableció el hecho de que cuando las personas huelen el suelo como los perros, su sistema olfatorio trabaja mucho mejor. Porter y cols. (2007) preparó un rastro de perfume —una cuerda humedecida con aceite esencial de chocolate y dejada sobre un campo de hierba. A los sujetos se les vendaron los ojos y se les puso orejeras, protecciones en las rodillas y guantes, lo que les impedía usar nada que no fuera la nariz para seguir el rastro perfumado. Lo hicieron muy bien y adoptaron la misma estrategia de zigzag usada por los perros (véase la ***Figura 7.40***). Como los autores escribieron, estos hallazgos «indican que la mala reputación del olfato humano puede reflejar, en parte, las exigencias en cuanto a sus conductas en lugar de las capacidades últimas» (Porter y cols., 2007, p. 27).

El estímulo

El estímulo oloroso (conocido formalmente como *odorizante*) consiste en sustancias volátiles que tienen una masa molecular entre aproximadamente 15 y 300. Casi todos los compuestos olorosos son liposolubles y de origen orgánico. Sin embargo, muchas sustancias que cumplen estos criterios no tienen ningún olor en absoluto, de modo que aún tenemos mucho que aprender sobre la naturaleza de los odorizantes.

Anatomía del aparato olfatorio

Nuestros 6 millones de células receptoras olfatorias residen dentro de dos placas de mucosa (el **epitelio olfatorio**), cada una de alrededor de 650 milímetros cuadrados. El epitelio olfatorio se localiza en la parte más alta de la cavidad nasal, como se muestra en la ***Figura 7.41***. Menos del 10 % del aire que entra por los orificios nasales alcanza el epitelio olfatorio; es necesario inspirar fuerte para que el aire alcance los receptores olfatorios.

epitelio olfatorio El tejido epitelial del seno nasal que cubre la placa cribiforme; contiene los cilios de los receptores olfatorios.

booksmedicos.org

FIGURA 7.40 Conducta de seguimiento del olor

Se muestra la vía seguida por un perro y un ser humano durante el rastreo de un olor en rojo.

(Tomado de Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S. J., Kang, I., Judkewitz, B., Volpe, J., Settles, G., and Sobel, N. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 27-29.)

El recuadro de la Figura 7.41 ilustra un grupo de células receptoras olfatorias, junto a sus células de apoyo (véase el recuadro, ***Figura 7.41***). Las células receptoras olfatorias son neuronas bipolares cuyos cuerpos celulares se disponen dentro de la mucosa olfatoria que recubre la *placa cribiforme*, un hueso en la base de la parte superior del encéfalo. Hay una producción constante de nuevas células receptoras olfatorias, pero su vida es considerablemente más larga que la de las células receptoras gustativas. Las células de apoyo contienen enzimas que destruyen moléculas odorizantes y así ayudan a impedir que dañen las células receptoras olfatorias.

Las células receptoras olfatorias envían un proceso hacia la superficie de la mucosa, que se divide en diez a veinte cilios que penetran en la capa de moco. Las moléculas odorizantes deben disolverse en el moco y estimular las moléculas receptoras situadas en los cilios olfatorios. Aproximadamente treinta y cinco haces de axones, rodeados de células gliales, entran en el cráneo a través de pequeños agujeros existentes en la placa cribiforme («perforada»). La mucosa olfatoria también contiene terminaciones nerviosas libres de axones del

www.medilibros.com

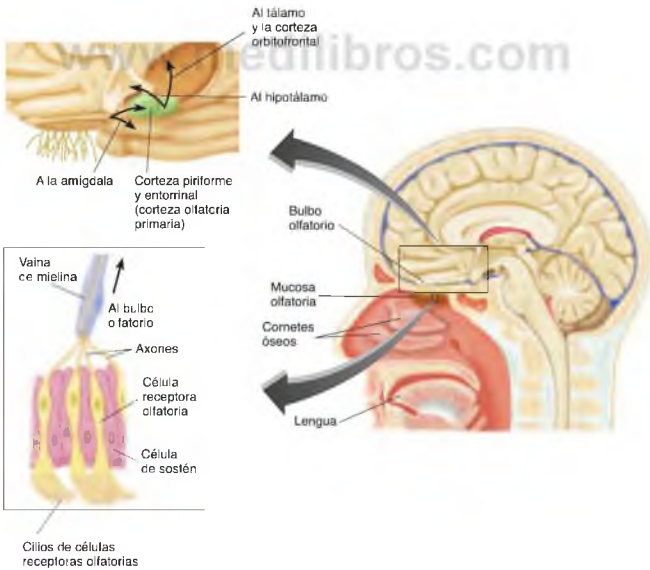


FIGURA 7.41 El sistema olfatorio

booksmedicos.org

nervio trigémino; estas terminaciones nerviosas median probablemente las sensaciones de dolor que pueden producirse al inspirar por la nariz algunas sustancias químicas irritantes, como el amoníaco.

Los **bulbos olfatorios** se disponen en la base del encéfalo sobre las terminaciones de las vías olfatorias en forma de estaca. Cada célula receptora olfatoria envía un solo axón al bulbo olfatorio, donde forma sinapsis con dendritas de **células mitrales** (llamadas así por su parecido con la mitra del obispo, o adorno ceremonial que se coloca en la cabeza). Estas sinapsis se producen en el complejo axonal y en las arborizaciones dendríticas llamadas **glomérulos olfatorios** (por *glomus*, «bola»). Hay aproximadamente 10.000 glomérulos, cada uno de los cuales recibe señales de un haz de alrededor de 2.000 axones. Los axones de las células mitrales viajan al resto del encéfalo a través de las vías olfatorias. Algunos de estos axones terminan en otras regiones del prosencéfalo ipsilateral; otras atraviesan el encéfalo y terminan en el bulbo olfatorio contralateral.

Los axones de la vía olfatoria se proyectan directamente en la amígdala y en dos regiones de la corteza límbica: la corteza piriforme (la corteza olfatoria primaria) y la corteza entorrinal (mire de nuevo a la ***Figura 7.41***). La amígdala envía información olfatoria al hipotálamo, la corteza entorrinal la envía al hipocampo y la corteza piriforme la envía al hipotálamo y a la corteza orbitofrontal a través del núcleo dorsomedial del tálamo (Buck, 1996; Shipley y Ennis, 1996). Como puede recordar, la corteza orbitofrontal también recibe información gustativa; de este modo, puede participar en la combinación del gusto y del olfato en el aroma. El hipotálamo también recibe una cantidad considerable de información olfatoria, lo que es probablemente importante para la aceptación o rechazo de los alimentos y para el control olfatorio de los procesos reproductivos observados en muchas especies de mamíferos.

La mayoría de los mamíferos tienen otro órgano que responde a sustancias químicas en el ambiente: el órgano *vomeronasal*. Debido a que desempeña una función importante en las respuestas de los animales a las feromonas, las sustancias químicas producidas por otros animales que influyen en la fisiología y comportamiento reproductivos, su estructura y función se describieron en el Capítulo 10.

Las fibras eferentes procedentes de varias localizaciones en el encéfalo entran en los bulbos olfatorios. Entre ellas se encuentran las señales acetilcolinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas (Shipley y Ennis, 1996).

Transducción de información olfatoria

Durante muchos años, los investigadores han reconocido que los cilios olfatorios contienen receptores que estimulan las moléculas de los odorizantes, pero se desconocía la naturaleza de los receptores. Jones y Reed (1989) identificaron una proteína G particular, que llamaron G_{olf}. Esta proteína es capaz de activar una enzima que cataliza la síntesis de AMP cíclico, que a su vez puede abrir canales del sodio y despolarizar la membrana de la célula olfatoria (Nakamura y Gold, 1987; Firestein, Zufall y Shepherd, 1991; Menco y cols., 1992).

Como vimos en el Capítulo 2, las proteínas G sirven de nexo entre los receptores metabotrópicos y los canales iónicos: cuando un ligando se une a un receptor metabotrópico, la proteína G abre los canales iónicos directamente o lo hace indirectamente, desencadenando la producción de un segundo mensajero. El descubrimiento de G_{olf} llevó a pensar que los cilios olfatorios contenían receptores para odorizantes ligados a esta proteína G. De hecho, Buck y Axel (1991) usaron técnicas genéticas moleculares y descubrieron una familia de genes que codifican una familia de receptores proteínicos olfatorios (y en 2004 ganaron el Premio Nobel por hacerlo así). Hasta ahora, los genes del receptor olfatorio se han aislado en más de doce especies de vertebrados, incluidos mamíferos, aves y anfibios (Mombaerts, 1999). Los seres humanos tienen 339 diferentes genes de receptores olfatorios y los ratones 913 (Godfrey, Malnic y Buck, 2004; Malnic, Godfrey y Buck, 2004). Las moléculas de odorizantes se unen a los receptores olfatorios, y las proteínas G acopladas a estos receptores abren los canales de sodio y producen potenciales del receptor despolarizantes.

Percepción de olores específicos

Durante muchos años, el reconocimiento de olores específicos ha constituido un enigma. Los seres humanos pueden reconocer hasta 10.000 odorizantes diferentes y otros animales pueden reconocer incluso más (Shepherd, 1994). Incluso con 339 receptores olfatorios diferentes, que deja muchos olores sin responsable. Y todos los años, los químicos sintetizan nuevas sustancias químicas, muchas con olores distintos a los que nadie haya detectado antes. ¿Cómo podemos usar un número relativamente pequeño de receptores para detectar tantos odorizantes diferentes?

Antes de responder a esta pregunta debemos mirar más de cerca la relación que hay entre los receptores, las neuronas olfatorias y los glomérulos a los cuales se

▷ **bulbo olfatorio** La protrusión al final de la vía olfatoria; recibe información de los receptores olfatorios.

▷ **célula mitral** Una neurona localizada en el bulbo olfatorio que recibe información de los receptores olfatorios; los axones de las células mitrales llevan información al resto del encéfalo.

▷ **glomérulo olfatorio** Un haz de dendritas de las células mitrales y los botones terminales asociados de los axones de los receptores olfatorios.

booksmedicos.org

proyectan los axones de estas neuronas. Primero, los cilios de cada neurona olfatoria contienen solo un tipo de receptor (Nef y cols., 1992; Vassar, Ngai y Axel, 1993). Como hemos visto, cada glomérulo recibe información de aproximadamente dos mil células receptoras olfatorias. Ressler, Sullivan y Buck (1994) descubrieron que cada una de estas 2.000 células contiene el mismo tipo de molécula receptora. De este modo, hay muchos tipos de glomérulos como hay tipos de moléculas receptoras. Además, la localización de tipos particulares de glomérulos (definidos por el tipo de receptor que les envía información) parece la misma en cada uno de los bulbos olfatorios en un animal dado y puede incluso ser la misma entre un animal y otro (véase la ***Figura 7.42***).

Un ingenioso estudio de Zou y cols. (2001) investigó la especificidad de la información olfatoria en la vía que va desde los receptores olfatorios hasta los glomérulos olfatorios y la corteza olfatoria. Para conseguir esta hazaña insertaron un gen de una proteína trazadora transneuronal (lectina de cebada) en el ADN de ratones adyacentes a dos genes de receptores olfatorios diferentes. Debido a la localización de este gen, se activó solo en las células receptoras olfatorias que producían uno de los dos genes de receptor seleccionados. De este modo, dos tipos diferentes de células receptoras olfatorias expresaron la lectina de cebada. Esta proteína se transmitió de una neurona a las otras, con las que forma sinapsis. De este modo, se llevó a los glomérulos y desde aquí a un tercer grupo de neuronas en la corteza olfatoria. Los investigadores encontraron que, igual que se mantenía la información retinotópica en el sistema visual y la información tonotópica en el sistema auditivo, la información «olfatotópica» se mantenía en el sistema olfatorio. Es decir, que los glomérulos particulares que reciben información de receptores olfatorios particulares envían esta información a regiones específicas de la corteza olfatoria. Estas regiones parecen estar en idénticas localizaciones en diferentes ratones.

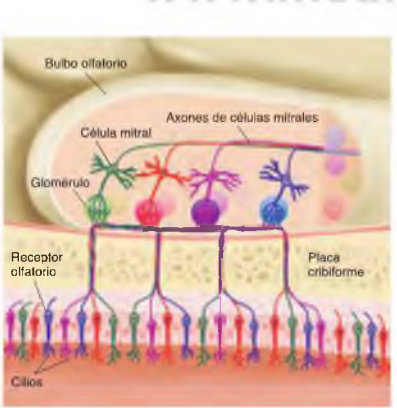


FIGURA 7.42 Conexiones de células receptoras olfatorias con los glomérulos
Cada glomérulo del bulbo olfatorio solo recibe información de un tipo de célula receptora. Las células receptoras olfatorias de diferentes colores contienen diferentes tipos de moléculas receptoras.

Ahora volvamos a la pregunta que acabo de plantear: ¿cómo utilizamos un número relativamente pequeño de receptores para detectar tantos odorizantes diferentes? La respuesta es que un odorizante particular se une a más de un receptor. De este modo, debido a que un glomérulo dado recibe información de solo un tipo de receptor, diferentes odorizantes producen diferentes *patrones* de actividad en diferentes glomérulos. Reconocer un olor particular es, entonces, reconocer un patrón particular de actividad en los glomérulos. La tarea del reconocimiento químico se transforma en una tarea de reconocimiento espacial.

La Figura 7.43 ilustra este proceso (Malnic y cols., 1999). El lado izquierdo de la figura muestra las formas de ocho odorizantes hipotéticos. El lado derecho muestra cuatro moléculas receptoras de odorizante hipotéticas. Si una parte de la molécula odorizante se fija en la zona de unión de la molécula receptora, la activará y estimulará la neurona olfatoria. Como puede ver, cada molécula odorizante se ajusta a la zona de unión de al menos uno de los receptores y en la mayoría de los casos se ajusta a más de uno de ellos. Observe también que el *patrón* de los receptores activados por cada uno de los ocho odorizantes es diferente, lo que significa que si sabemos qué patrón de receptores se activa, sabremos qué odorizante está presente. Por supuesto, incluso aunque un odorizante particular podría unirse a varios tipos diferentes de moléculas receptoras, podría no unirse de la misma forma a cada una de ellas. Por ejemplo, podría unirse muy bien a una molécula receptora, moderadamente bien a otra, débilmente a otra y así sucesivamente (véase la ***Figura 7.43***). Como acabamos de ver, el patrón espacial de la información «olfatotópica» se mantiene en la corteza olfatoria. Es probable que la corteza olfatoria reconozca olores particulares mediante el reconocimiento a su vez de diferentes patrones de activación.

Las pruebas que dan apoyo a este modelo se obtuvieron de Johnson, Leon y cols. (Johnson y Leon, 2007). Los investigadores presentaron varios odorizantes a ratas y registraron las regiones de activación en la superficie de un bulbo olfatorio expuesto. Encontraron que diferentes categorías de moléculas activaban diferentes regiones del bulbo olfatorio. La Figura 7.44 muestra los

booksmedicos.org

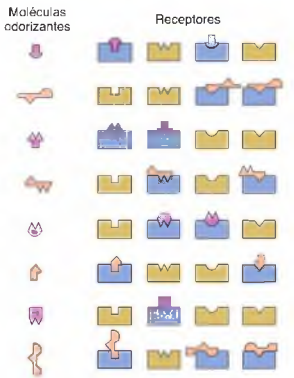


FIGURA 7.43 Codificación de la información olfatoria

Una posible explicación de la codificación señala que diferentes moléculas odorizantes se unen a diferentes combinaciones de moléculas receptoras (las moléculas receptoras activadas se muestran en azul). Los patrones únicos de activación representan odorizantes particulares.

(Adaptado de Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., and Buck, L. B. *Cell*, 1999, 96, 713-723).

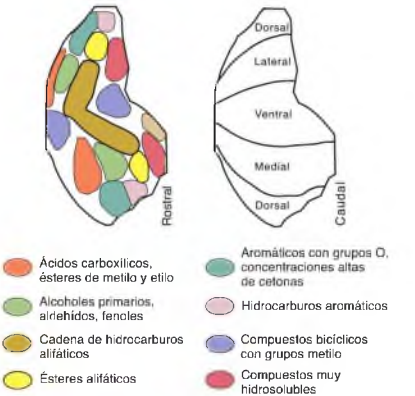


FIGURA 7.44 Grupos y zonas en el bulbo olfatorio

Regiones específicas del bulbo olfatorio responden a características o propiedades específicas de las moléculas ocorizantes.

(Adaptado de Johnson, B. A., and Leon, M. *Journal of Comparative Neurology*, 2007, 503, 1-34.)

patrones de actividad. De este modo, características particulares de moléculas odorizantes están representadas por patrones particulares de actividad en los bulbos olfatorios (véase la ***Figura 7.44***).

Aunque los odorizantes se clasifican en función de sus características moleculares dentro del bulbo olfatorio, el esquema codificador cambia a nivel de la corteza piriforme (la corteza olfatoria primaria). Un estudio de imagen funcional con seres humanos realizado por Gottfried, Winston y Dolan (2006) encontró que grupos de neuronas en la región anterior representan las estructuras químicas de los odorizantes, igual que las neuronas en el bulbo olfatorio, pero los grupos de neuronas en la región posterior representan las cualidades de los odorizantes. Otro estudio de imagen funcional (Howard y cols., 2009) encontró que los odorizantes que se asocian normalmente a objetos particulares (en este caso, odorizantes que las personas perciben como mentolados, amaderados o cítricos) produjeron patrones particulares de actividad en la corteza piriforme posterior, independientemente de la estructura química de los odorizantes. Los investigadores presentaron a los sujetos tres diferentes odorizantes mentolados, tres odorizantes amaderados diferentes y tres odorizantes cítricos diferentes. Cada uno de los tres odorizantes de cada categoría tenía estructuras químicas muy distintas. No obstante, los patrones de actividad en la corteza piriforme posterior se correlacionaron con la categoría de olor, no con la estructura molecular. La Figura 7.45 muestra la estructura molecular de los tres odorizantes mentolados. Como puede ver, se parecen poco entre sí (véase la ***Figura 7.45***).

Aún no sabemos cómo se combinan los mapas de la estructura química del bulbo olfatorio para formar mapas de la cualidad perceptual en la corteza piriforme posterior. Es probable que el aprendizaje desempeñe alguna función en este proceso.

Varios estudios han encontrado que pueden producirse interacciones entre los glomérulos dentro del bulbo olfatorio. Por ejemplo, algunos olores tienen la capacidad de enmascarar a otros. (La existencia de las industrias del desodorante y de los aromatizantes ambientales depende de este hecho). Los cocineros de diversas culturas saben desde hace tiempo que, mientras no sea demasiado fuerte, el olor desagradable rancio de la comida estropeada puede enmascararse con las especias hinojo y ajo. Takahashi, Nagayama y Mori (2004) encontraron que pueden observarse signos de este enmascaramiento en las respuestas de los glomérulos olfatorios. Los investigadores usaron una broca dental para adelgazar el cráneo de ratas anestesiadas por encima del bulbo olfatorio y lo humedecieron con aceite mineral de modo que se volviera transparente. La exploración de los bulbos

booksmedicos.org

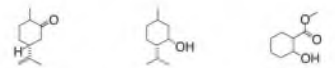


FIGURA 7.45 Moléculas con olor mentolado
Las estructuras moleculares de estas moléculas son diferentes, pero tienen olores y sabores similares que producen patrones similares de actividad en la corteza piriforme posterior.
(Adaptado de Howard, J. D., Plailly, J., Grueschow, M., et al. *Nature Neuroscience*, 2009, 12, 932-938.)

olfatorios con un microscopio mostró zonas locales de aumento del flujo sanguíneo cuando se presentaron diferentes odorizantes, lo que indicó regiones de aumento de la actividad neural. Takahashi y cols. cartografiaron las regiones del bulbo olfatorio que respondían a los odorizantes desagradables (alquilaminas y aldehídos alifáticos) y a los olores del hinojo y el ajo. Encontraron que las respuestas a los malos olores las suprimía la presencia de los olores de la especia, lo que indica que el enmascaramiento tenía lugar en los bulbos olfatorios. Es probable que los glomérulos que respondían al olor a las especias inhibieran a aquellos que respondían a los olores rancios.

RESUMEN INTERMEDIO

Olfato

Los receptores olfatorios constan de neuronas bipolares localizadas en el epitelio olfatorio que recubre el techo de los senos nasales, sobre el hueso que se sitúa por debajo de los lóbulos frontales. Los receptores envían hacia a superficie de la mucosa prolongaciones, que se dividen en cilios. Las membranas de estos cilios contienen receptores que detectan las moléculas aromáticas presentes en el aire que llegan a la mucosa olfatoria. Los axones de los receptores olfatorios pasan a través de perforaciones de la placa cribiforme hasta los bulbos olfatorios, donde forman sinapsis en los glomérulos con las dendritas de las células mitrales. Estas neuronas envían axones a través de las vías olfatorias hasta el encéfalo, sobre todo a la amígdala, la corteza piriforme y la corteza entorrinal. El hipocampo, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal reciben información olfatoria indirectamente.

Las moléculas aromáticas producen potenciales de membrana mediante la interacción con una familia recién descubierta de moléculas receptoras, que parecen contener 339 miembros. Estas moléculas receptoras están acopladas a una proteína G especia , G_{olf}. Cuando una molécula odorizante se une a estos receptores y los estimula, G_{olf} cataliza la síntesis de AMP cíclico, que abre los canales del sodio y despolariza la membrana. Cada glomérulo recibe información de solo un tipo de receptor olfatorio y se mantiene la codificación «olfatotópica» a lo largo de todo el camino hasta la corteza olfatoria. Esto significa que la tarea de detectar diferentes olores es una tarea espacial; el encéfalo reconoce olores por medio de los patrones de actividad creados en la corteza olfatoria. El bulbo olfatorio codifica información de acuerdo con la estructura de las moléculas odorizantes y la corteza piriforme posterior codifica la información que recibe de la región anterior de acuerdo con las categorías perceptuales de los odorizantes — por ejemplo, mentolado, amaderado y cítrico.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

¿Alguna vez ha encontrado un olor que sabía que le era familiar pero que no podía identificar exactamente? ¿Puede imaginar alguna explicación? ¿Podría este fenómeno tener algo que ver con el hecho de que el sentido del olfato se desarrolló muy pronto en nuestra historia evolutiva?

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

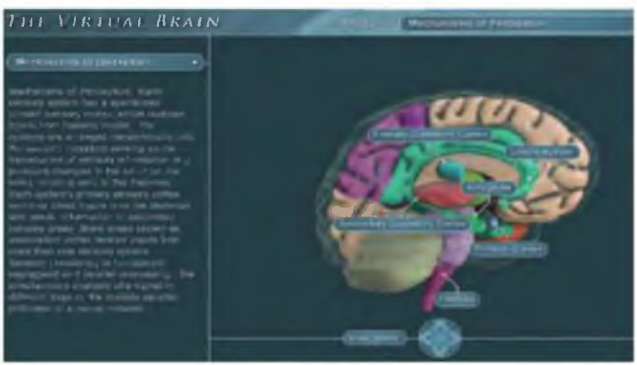
Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa las partes del oído y de la vía auditiva.
2. Describa la detección del tono, el volumen y el timbre.
3. Exponga la percepción de la localización espacial, la percepción de los sonidos complejos y la percepción de la música.
4. Describa las estructuras y las funciones del sistema vestibular.
5. Describa los receptores cutáneos y su respuesta al tacto, la temperatura y el dolor.
6. Describa las vías somatosensitivas y la percepción del dolor.
7. Describa las cinco cualidades gustativas, la anatomía de las papilas gustativas y cómo detectan el gusto y la vía gustativa y la codificación neural del gusto.
8. Describa las principales estructuras del sistema olfatorio, explique cómo pueden detectarse los olores y describa los patrones de actividad neural producidos por estos estímulos.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

MECANISMOS DE LA PERCEPCIÓN

Cada sistema sensitivo tiene sus propios receptores y circuitos neuronales. Las sensaciones solo se perciben después de que la información sensitiva alcanza la corteza. La corteza asociativa recibe información sensitiva de más de un sentido. El módulo **Mecanismos de percepción** muestra las regiones del encéfalo implicadas en a percepción de los estímulos sensitivos así como las regiones del encéfalo implicadas en ligar los estímulos sensitivos a diferentes sentidos.



booksmedicos.org

capítulo 8

Control del movimiento

Sumario

- **Músculo esquelético**
  - Anatomía
  - La base física de la contracción muscular
  - Retroalimentación sensitiva de los músculos
  - ***Resumen intermedio***
- **Control reflejo del movimiento**
  - El reflejo de estiramiento monosináptico
  - El sistema motor gamma
  - Reflejos polisinápticos
  - ***Resumen intermedio***
- **Control encefálico del movimiento**
  - Organización de la corteza motora
  - Control cortical del movimiento: las vías descendentes
  - Planificación e inicio de los movimientos: papel de la corteza asociativa motora
  - Movimientos de imitación y comprensión: papel del sistema neuronal espejo
  - Control del alcance y el agarre
  - Deficiencias de los movimientos aprendidos: las apraxias
  - Los ganglios basales
  - El cerebelo
  - La formación reticular
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Aunque el Sr. J., un fotógrafo de 48 años, acaba de sufrir un accidente cerebrovascular grave que le ha dañado gran parte del lóbulo parietal izquierdo, aún es un hombre agradable, divertido y simpático. Su neurólogo, el Dr. R., nos presentó al Sr. J. y se sentó en una silla frente a la sala.

«Sr. J., ¿puede mostrarnos cómo nos saludaría con gestos?», preguntó el Dr. R. El paciente hizo un movimiento torpe con la mano derecha y sonrió como queriendo disculparse. «Mantenga el dedo índice así», dijo el Dr. R., señalando al techo. El Sr. J. mantuvo alzada la mano, frunció los labios y, con un gesto de determinación en la cara, apretó y aflojó el puño. Estaba claro que trataba con dificultad de señalar con el dedo índice, pero no podía moverlo sin mover los otros dedos. «¿Puede mantener la mano así?», preguntó el Dr. R., que mantenía la suya delante de él con la palma mirando al suelo. El Sr. J. le miró y, con un esfuerzo evidente, copió el movimiento. «¡Eso está bien! Ahora gire la mano.» El Sr. J. gruñó y empezó a golpearse el muslo con la mano. Parecía como si estuviera tratando de realizar el movimiento solicitado, pero que llegaba otro equivocado en su lugar. El Dr. R. sujetó la mano del Sr. J y, con gran esfuerzo (el Sr. J. era un hombre fuerte), la giró. «Bien, ahora vuelva a girarla.» El Sr. J. empezó a golpearse el muslo con el dorso de la mano. Varias veces, el Dr. R. le ayudó a girar la mano; pero, a pesar de sus esfuerzos, el Sr. J. fue incapaz de hacerlo por sí mismo. Parecía tener muy poco control sobre sus movimientos.

El Dr. R. se dirigió al resto de nosotros. «Pueden ver que la apraxia del Sr. J. es acentuada. Pero ahora miren esto.» Se volvió al Sr. J. «¿Se puede quitar la gafas?» El Sr. J. se alcanzó las gafas, agarró las patillas y suavemente se las quitó. «Bien. Ahora vuelva a ponérselas.» Lo hizo así. El Dr. R. preguntó entonces, «¿Sabe lo que es un martillo?» «Seguro», contestó el Sr. J. «Muy bien, ¿nos mostraría cómo utilizarlo?» El Sr. J. se miró la mano y después empezó a golpearse con ella el muslo, como había hecho antes. «Muy bien, puede detenerse.» El Sr. J. continuó golpeándose el muslo, cada vez más fuerte. «¡Deténgase! Es suficiente.» Con gran esfuerzo, el Sr. J. dejó finalmente de hacer los movimientos. «Ahora intentemos esto», dijo el Dr. R., que colocó un bloque de madera sobre la mesa delante del Sr. J. y le dio un martillo y un clavo. «¿Puede clavar el clavo en la madera?» El Sr. J. sujetó el clavo erguido con los dedos de la mano izquierda, agarró el martillo con la derecha y con destreza introdujo el clavo en la madera.

Después de que el Sr. J. se hubiera ido, el Dr. R. dijo, «El problema del Sr. J. no es que no pueda realizar movimientos con destreza, sino que no puede hacerlos cuando se lo pedimos. Puede manipular sus gafas y utilizar un martillo, pero no puede hacer incluso el movimiento voluntario más simple fuera de contexto. ¿Notaron que gesticuló cuando se lo presenté, aunque no pudo hacerlo cuando le pedí que nos saludara con gestos?» Admitimos humildemente que no habíamos sido tan observadores. «El movimiento fue uno automático que había aprendido a hacer hace años, y lo desencadenó el hecho de encontrarse con otras personas. El lóbulo parietal izquierdo participa en el control de los movimientos —especialmente de las secuencias de movimientos— que no están dictados por el contexto. De este modo, para él es casi imposible seguir órdenes verbales que le indiquen realizar movimientos arbitrarios.»

Hasta ahora, he descrito la naturaleza de la comunicación neural, la estructura básica del sistema nervioso y la fisiología de la percepción. Ahora es el momento de considerar la última función del sistema nervioso: el control de la acción. El encéfalo es el órgano que mueve los músculos. Hace otras muchas cosas, pero todas ellas son secundarias a hacer que nuestros cuerpos (o partes de ellos) se muevan. Este capítulo describe los principios de la contracción muscular, algunos circuitos reflejos dentro de la médula espinal y los medios por los que el encéfalo inicia las acciones. El resto del libro describe la fisiología de categorías particulares de acciones y las formas en que las modificamos por medio de la experiencia.

Músculo esquelético

Los **músculos esqueléticos** son los que nos mueven (nuestro esqueleto) y, por ello, los responsables de nuestras acciones. La mayoría de ellos están unidos a los huesos en cada uno de sus extremos y los mueven cuando se contraen. (Las excepciones son los músculos oculares y algunos músculos abdominales, que se unen al hueso solo en uno de sus extremos.) Los músculos se unen a los huesos a través de los *tendones*, fuertes bandas de tejido conjuntivo. Pueden realizarse varias clases diferentes de movimiento con los músculos esqueléticos, pero me

músculo esquelético Un músculo estriado unido a los huesos.

booksmedicos.org

referiré principalmente a dos de ellos: la flexión y la extensión. La contracción de un músculo flexor produce la **flexión,** la retirada de una extremidad. La **extensión,** que es el movimiento opuesto, se produce mediante la contracción de los músculos extensores. Estos se llaman también *músculos antigravitatorios* —los que usamos para estar de pie—. Cuando un animal de cuatro patas levanta una de ellas, el movimiento es de flexión. Llevarla hacia atrás es una extensión. En ocasiones, las personas dicen que «flexionan» los músculos. Este es un uso incorrecto del término. Los músculos se *contraen;* las extremidades se *flexionan*. Los culturistas alardean de sus músculos contrayendo simultáneamente los músculos flexores y extensores de la extremidad.

Anatomía

En la ***Figura 8.1*** se muestra la estructura detallada de un músculo esquelético. Como puede ver, consta de dos tipos de fibras musculares. Las **fibras musculares extrafusales** están inervadas por axones de las **motoneuronas alfa.** La contracción de estas fibras proporciona fuerza motriz al músculo. Las **fibras musculares intrafusales** son órganos sensitivos especializados que inervan dos axones, uno sensitivo y otro motor. Estos órganos también se denominan *husos musculares* debido a su forma. De hecho, la palabra latina *fusus* significa «huso»; por ello, las fibras musculares *intrafusales* están dentro de los husos, y las *extrafusales,* fuera de ellos.

La región central *(cápsula)* de la fibra muscular intrafusal contiene terminaciones sensitivas que son sensibles al estiramiento aplicado a la fibra muscular. En realidad, hay dos tipos de fibras musculares intrafusales, pero para ser más claros solo se muestra aquí un tipo. El axón

flexión Un movimiento de una extremidad que tiende a doblar sus articulaciones; lo opuesto a la extensión.

extensión Un movimiento de una extremidad que tiende a enderezar sus articulaciones; lo opuesto a la flexión.

fibra muscular extrafusal Una de las fibras musculares que son responsables de la fuerza ejercida por la contracción de un músculo esquelético.

motoneurona alfa Una neurona cuyo axón forma sinapsis con fibras musculares extrafusales de un músculo esquelético; la activación contrae las fibras musculares.

fibra muscular intrafusal Una fibra muscular que funciona como receptor de estiramiento, dispuesta paralela a las fibras musculares extrafusales, con lo que detecta cambios en la longitud muscular.

www.medilibros.com

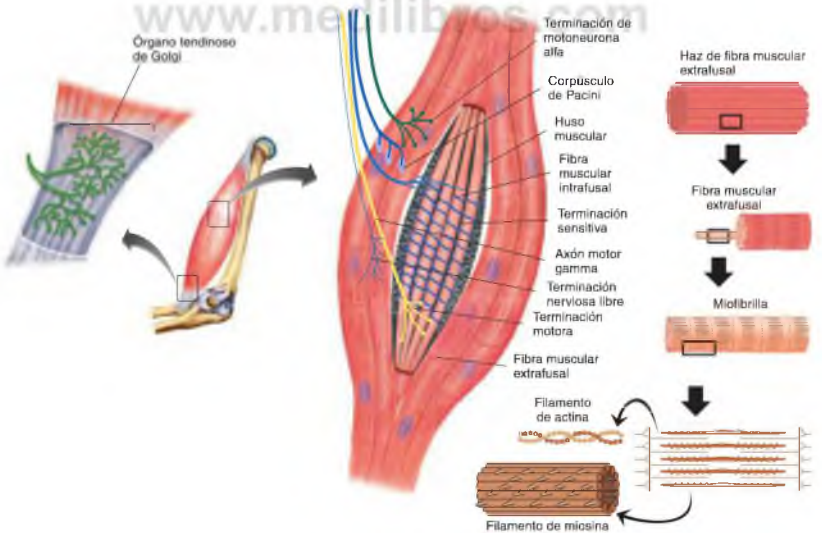


FIGURA 8.1 Anatomía del músculo esquelético

booksmedicos.org

eferente de la **motoneurona gamma** hace que la fibra muscular intrafusal se contraiga; sin embargo, esta contracción contribuye a una cantidad insignificante de fuerza. Como veremos, la función de esta contracción es modificar la sensibilidad de la terminación aferente de la fibra al estiramiento.

Un solo axón mielinizado de una motoneurona alfa inerva a varias fibras musculares intrafusales. En los primates, el número de fibras musculares inervadas por un solo axón varía considerablemente, dependiendo de la precisión con la que pueda controlarse el músculo. En los músculos que mueven los dedos o los ojos, la relación puede ser menor de uno y hasta de 10; en los músculos que mueven la pierna, puede ser de uno a varios cientos. Una motoneurona alfa, su axón y las fibras musculares extrafusales asociadas constituyen una **unidad motora.**

Una sola fibra muscular consta de un haz de **miofibrillas,** cada una con cadenas solapadas de **actina** y **miosina.** Observe las pequeñas protrusiones sobre los filamentos de miosina; estas estructuras *(puentes cruzados de miosina)* son los elementos móviles que interactúan con los filamentos de actina y producen contracciones musculares (mire de nuevo la ***Figura 8.1***). Las regiones en que se solapan los filamentos de actina y de miosina producen bandas oscuras, o *estrías;* por ello, al músculo esquelético se le denomina a menudo **músculo estriado.**

La base física de la contracción muscular

La sinapsis entre la terminal nerviosa de una neurona eferente y la membrana de una fibra muscular se denomina **unión neuromuscular.** Las terminales nerviosas de las neuronas forman sinapsis sobre las **placas motoras,** localizadas en los surcos situados a lo largo de la superficie de las fibras musculares. Cuando un axón emite impulsos, se libera acetilcolina en las terminales nerviosas y se despolariza la membrana postsináptica —un **potencial de placa motora**—. El potencial de placa motora es mucho mayor que un potencial excitador postsináptico entre neuronas; un potencial de placa motora *siempre* activa a la fibra muscular y propaga el potencial a lo largo de su longitud. Este potencial de acción induce una contracción, o *torsión,* de la fibra muscular.

La despolarización de una fibra muscular abre las puertas de los canales del calcio dependientes del voltaje, lo que permite a los iones de calcio entrar en el citoplasma. Este acontecimiento induce la contracción. El calcio actúa como un cofactor que permite a las miofibrillas extraer energía del ATP presente en el citoplasma. Los puentes cruzados de miosina se unen alternativamente a las cadenas de actina, se doblan en una dirección, se desprenden, vuelven a doblarse, vuelven a unirse a la actina en un punto más bajo en la cadena y así sucesivamente. De este modo, los puentes cruzados «reman» a lo largo de los filamentos de actina. La Figura 8.2 ilustra esta secuencia de remo y muestra cómo esta secuencia da lugar a un acortamiento de la fibra muscular (véase la ***Figura 8.2***).

Un impulso de una motoneurona produce una única torsión de una fibra muscular. Los efectos físicos de la torsión duran considerablemente más que el potencial de acción, debido a la elasticidad del músculo y al tiempo necesario para librar a la célula del calcio (como el sodio, el calcio se elimina de forma activa mediante una bomba situada en la membrana). La Figura 8.3 muestra cómo pueden solaparse los efectos físicos de una serie de potenciales de acción, lo que provoca una contracción mantenida de la fibra muscular. Una sola unidad motora en un músculo de la pata de un gato puede levantar un peso de 100 g, lo que atestigua la notable fuerza del mecanismo contráctil (véase la ***Figura 8.3***).

Como usted sabe por experiencia, la contracción muscular no es un fenómeno de todo o nada, como lo son las torsiones de las fibras musculares constituyentes. Es obvio que la fuerza de una contracción muscular está determinada por la frecuencia media de impulsos de las diversas unidades motoras. Si, en un momento dado, muchas unidades están produciendo impulsos, la contracción será fuerte. Si producen pocos, la contracción será débil.

Retroalimentación sensitiva de los músculos

Como hemos visto, las fibras musculares intrafusales contienen terminaciones nerviosas que son sensibles al estiramiento. Las fibras musculares intrafusales se disponen en paralelo a las fibras musculares extrafusales.

▷ **motoneurona gamma** Una neurona cuyos axones forman sinapsis con las fibras musculares intrafusales.
▷ **unidad motora** Una neurona motora y sus fibras musculares asociadas.
▷ **miofibrilla** Un elemento de las fibras musculares que consta de cadenas solapadas de actina y miosina; responsable de las contracciones musculares.
▷ **actina** Una de las proteínas (con la miosina) que proporcionan la base física para la contracción muscular.
▷ **miosina** Una de las proteínas (con la actina) que proporcionan la base física para la contracción muscular.
▷ **músculo estriado** Músculo esquelético; músculo que contiene estriaciones.
▷ **unión neuromuscular** La sinapsis entre las terminales nerviosas de un axón y una fibra muscular.
▷ **placa motora** La membrana postsináptica de una unión neuromuscular.
▷ **potencial de placa motora** El potencial postsináptico que tiene lugar en la placa motora en respuesta a la liberación de acetilcolina por la terminal nerviosa.

booksmedicos.org

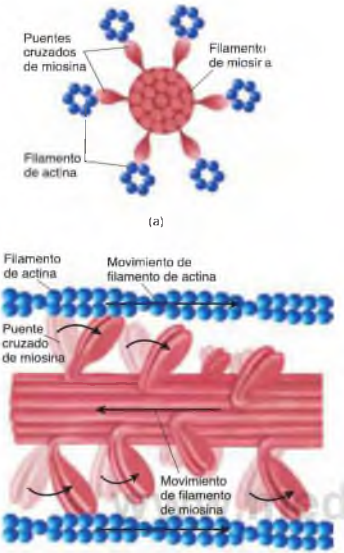


FIGURA 8.2 Mecanismo de la contracción muscular
(a) Sección transversal a través de un filamento de miosina y los filamentos de actina que le rodean. (b) Puentes cruzados de miosina que realizan movimientos de «remo», que hacen que los filamentos de actina y miosina se muevan unos respecto a los otros. Para mayor claridad, solo se muestran dos filamentos de actina.

Por lo tanto, se estiran cuando el músculo se alarga y se relajan cuando se acorta. De este modo, aunque estas neuronas aferentes sean *receptores de estiramiento*, sirven de *detectores de la longitud muscular*. Esta distinción es importante. Los receptores de estiramiento se localizan dentro de los tendones, en el **órgano tendinoso de Golgi.** Estos receptores detectan el grado total de estiramiento ejercido por el músculo, a través de sus tendones, sobre los huesos en los que el músculo está insertado. Los receptores de estiramiento del órgano tendinoso de Golgi codifican el grado de estiramiento con la frecuencia de disparo. No responden a la longitud del músculo, sino a la fuerza con que tira. Por el contrario, los receptores situados en las fibras musculares detectan la longitud del músculo, no la tensión.

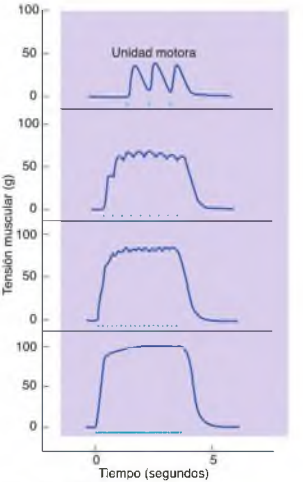


FIGURA 8.3 Potenciales de acción y contracciones de una fibra muscular
Una sucesión rápida de potenciales de acción puede hacer que una fibra muscular produzca una contracción mantenida. Cada punto representa un potencial de acción individual.
(Adaptado de Devanandan, M. S., Eccles, R. M., and Westerman, R. A. *Journal of Physiology (London)*, 1965, 178, 359-367.)

La Figura 8.4 muestra la respuesta de los axones aferentes de los husos musculares y del órgano tendinoso de Golgi a varios tipos de movimientos. La Figura 8.4a muestra los efectos del alargamiento pasivo de los músculos, el tipo de movimiento que vería si su antebrazo, mantenido de forma completamente relajado, fuera descendido lentamente por alguien que lo sujetara. La frecuencia de disparo de un tipo de neurona aferente de un haz muscular (MS_1) aumenta, mientras que la actividad del aferente del órgano tendinoso de Golgi sigue sin cambiar (véase la ***Figura 8.4a***). La Figura 8.4b muestra los resultados cuando el brazo se deja caer con rapidez; observe que esta vez el segundo tipo de neurona aferente del huso muscular (MS_2) dispara una serie rápida de impulsos. Esta fibra, entonces, envía señales de cambios rápidos en la longitud muscular (véase la ***Figura 8.4b***). La Figura 8.4c muestra lo que sucedería si se dejara caer bruscamente un peso en su mano mientras mantiene el antebrazo paralelo al suelo.

órgano tendinoso de Golgi El órgano receptor en la unión del tendón y del músculo que es sensible al estiramiento.

booksmedicos.org

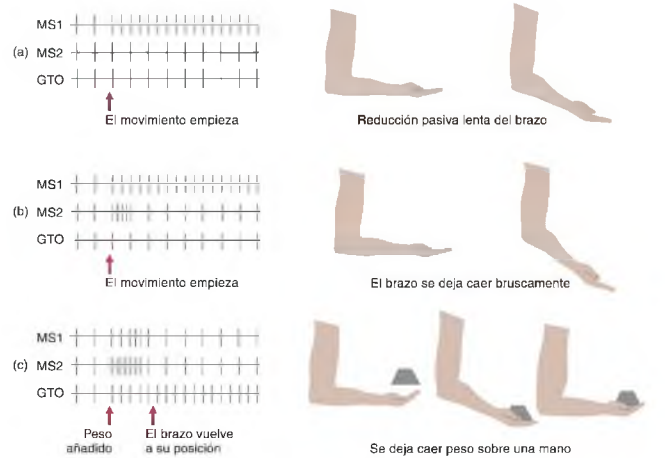


FIGURA 8.4 Respuestas de receptores musculares y tendinosos
La figura muestra los efectos de los movimientos del brazo sobre los impulsos producidos por los axones aferentes musculares y tendinosos: (a) extensión lenta y pasiva del brazo; (b) extensión rápida del brazo; (c) adición de peso a un brazo que se mantiene en posición horizontal. MS1 y MS2 son dos tipos de husos musculares; GTO es una fibra aferente del órgano tendinoso de Golgi.

Las neuronas MS_1 y MS_2 (especialmente MS_2, que responden a cambios rápidos de la longitud muscular) emiten impulsos brevemente, porque el brazo se desciende lentamente y después vuelve a la posición original. El órgano tendinoso de Golgi, que vigila la fuerza de la contracción, se dispara en proporción al estrés ejercido sobre el músculo, de modo que incrementa la frecuencia de disparo tan rápido como se añade peso (véase la ***Figura 8.4c***).

RESUMEN INTERMEDIO

Músculo esquelético

Los músculos esqueléticos contienen fibras musculares extrafusales, que proporcionan la fuerza de contracción. Las motoneuronas alfa forman sinapsis con las fibras musculares extrafusales y controlan su contracción. Los músculos esqueléticos también contienen fibras musculares intrafusales, que detectan cambios en la longitud muscular. La longitud de la fibra muscular intrafusal y, por ello, su sensibilidad a los incrementos de la longitud muscular está controlada por la motoneurona gamma. Junto con las fibras musculares intrafusales, los músculos contienen receptores de estiramiento en los órganos tendinosos de Golgi, localizados en los extremos de los músculos.

La fuerza de la contracción muscular la proporcionan moléculas proteínicas largas llamadas actina y miosina, dispuestas en series paralelas solapadas. Cuando un potencial de acción, iniciado por la sinapsis en la placa motora, hace que los iones calcio entren en la fibra muscular, las miofibrillas extraen energía del ATP y producen la torsión de la fibra muscular, lo que da lugar a un movimiento de «remo» similar a un trinquete de los puentes cruzados de miosina.

booksmedicos.org

Control reflejo del movimiento

Aunque las acciones las controla el encéfalo, la médula espinal posee un cierto grado de autonomía. Tipos particulares de estímulos somatosensitivos pueden desencadenar respuestas rápidas a través de conexiones neurales localizadas dentro de la médula espinal. Estos reflejos constituyen el nivel más sencillo de integración motora.

El reflejo de estiramiento monosináptico

La actividad de la vía neural funcional más sencilla en el cuerpo es fácil de demostrar. Siéntese sobre una superficie lo suficientemente alta para que las piernas cuelguen libremente y haga que alguien le golpee ligeramente sobre el tendón rotuliano, justo por debajo de la rótula. Este estímulo estira algo el músculo cuádriceps, en la parte superior del muslo. El estiramiento induce la contracción del músculo, lo que hace que la pierna se mueva hacia delante. (Estoy seguro de que para algunos de ustedes será un engorro realizar esta demostración, porque ya estarán familiarizados con ella; las exploraciones físicas incluyen a menudo una prueba de este reflejo.) El intervalo entre el golpeteo del tendón y el comienzo de la extensión de la pierna es de unos 50 milisegundos. Ese intervalo es demasiado corto para que participe el encéfalo; tomaría mucho tiempo enviar la información sensitiva hasta el encéfalo y devolver la información motora. Por ejemplo, suponga que se le pide a una persona que mueva la pierna lo más rápido posible después de *tocarle* la rodilla. Esta respuesta no sería refleja, sino que implicaría a mecanismos sensitivos y motores del encéfalo. En este caso, el intervalo entre el estímulo y el comienzo de la respuesta sería varias veces mayor que el necesario para el reflejo rotuliano.

Es obvio que el reflejo rotuliano como tal no tiene utilidad; no aporta ninguna ventaja a los animales mover una extremidad hacia delante cuando se golpea un tendón. Sin embargo, si se aplica un estímulo más natural, se aclara la utilidad de este mecanismo. La Figura 8.5 muestra los efectos de colocar un peso en la mano de una persona. Esta vez he incluido un segmento de médula espinal, con sus raíces, para mostrar el circuito neural que compone el **reflejo de estiramiento monosináptico.** En primer lugar, siga el circuito: comenzando en el huso muscular, los impulsos aferentes se llevan a las terminales nerviosas en la sustancia gris de la médula espinal. Las terminales nerviosas establecen sinapsis con una motoneurona alfa que inerva las fibras musculares extrafusales del mismo músculo. Solo se encuentra una sinapsis a lo largo de la vía desde un receptor hasta el efector —de ahí el término *monosináptico*— (véase la ***Figura 8.5a***).

Considere ahora una función útil que realiza este reflejo. Si el peso que una persona está sujetando aumenta, el antebrazo empieza a moverse hacia abajo. Este movimiento alarga el músculo e incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas aferentes del huso muscular, las terminales nerviosas estimulan entonces a las motoneuronas alfa, lo que incrementa su frecuencia de disparo. En consecuencia, la fuerza de la contracción muscular aumenta y el brazo levanta el peso (véase la ***Figura 8.5b***).

Otra función importante desempeñada por el reflejo de estiramiento monosináptico es el control de la postura. Para estar de pie, debemos mantener nuestro centro de gravedad por delante de los pies o nos caeremos. Cuando estamos de pie, tendemos a oscilar hacia delante y atrás y de un lado al otro. Nuestros sacos vestibulares y nuestro sistema visual desempeñan funciones importantes en el mantenimiento de la postura. Sin embargo, estos sistemas están complementados por la actividad del reflejo de estiramiento monosináptico. Por ejemplo, considere qué sucede cuando una persona empieza a inclinarse hacia delante. El músculo grande de la pantorrilla (gastrocnemio) se estira, y este estiramiento desencadena una contracción muscular compensadora que empuja los dedos de los pies hacia abajo, lo que restaura la postura erecta (véase la ***Figura 8.6***).

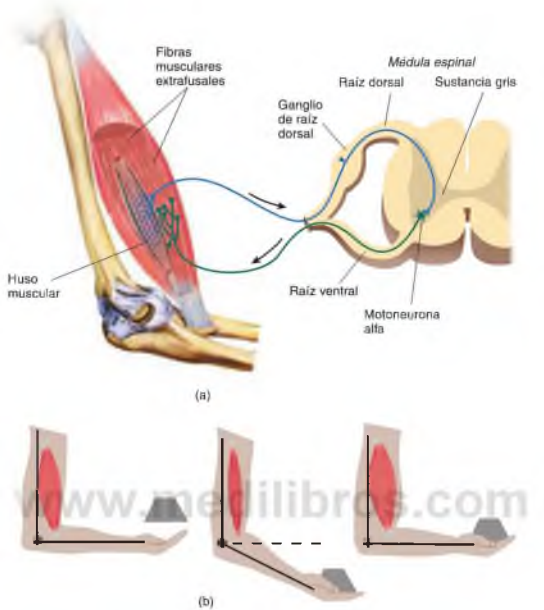
El sistema motor gamma

Los husos musculares son muy sensibles a los cambios de longitud muscular; aumentarán su frecuencia de disparo cuando el músculo se alargue una longitud muy pequeña. El aspecto interesante es que este mecanismo de detección es ajustable. Recuerde que los extremos de las fibras musculares intrafusales pueden contraerse por la actividad de los axones eferentes asociados de las motoneuronas gamma; su frecuencia de disparo determina el grado de contracción. Cuando los husos musculares se relajan, son relativamente insensibles al estiramiento. Sin embargo, cuando las motoneuronas gamma están activas, se acortan y, por ello, se hacen mucho más sensibles a los cambios de la longitud muscular. Esta propiedad de la sensibilidad ajustable simplifica el papel del encéfalo en el control del movimiento. Cuanto más control tenga lugar en la médula espinal, menos mensajes deben enviarse al encéfalo y menos debe devolver este.

Ya hemos visto que los axones aferentes del huso muscular ayudan a mantener la posición de la extremidad incluso cuando se modifica la carga que soporta. El control eferente de los husos musculares permite a estos detectores de la longitud muscular ayudar también en los

reflejo de estiramiento monosináptico Un reflejo en el que un músculo se contrae en respuesta a su estiramiento rápido; participan una neurona sensitiva y una motoneurona, con una sinapsis entre ellas.

booksmedicos.org



www.medilibros.com

FIGURA 8.5 El reflejo de estiramiento monosináptico
(a) Circuito neural. (b) Una función útil.

FIGURA 8.6 El papel del reflejo de estiramiento monosináptico en el control de la postura

booksmedicos.org

cambios de posición de la extremidad. Considere un solo huso muscular. Cuando su axón eferente está completamente silente, el huso está completamente relajado y extendido. A medida que la frecuencia de disparo del axón eferente aumenta, el huso se acorta más y más. Si, simultáneamente, el resto del músculo también se acorta, no habrá ningún estiramiento en la región central que contiene las terminaciones sensitivas y el axón aferente no responderá. Sin embargo, si el huso muscular se contrae más rápido de lo que lo hace el músculo en su conjunto, habrá un grado considerable de actividad aferente.

El sistema motor aprovecha este fenómeno de la siguiente forma: cuando se lanzan órdenes encefálicas para mover una extremidad, se activan las motoneuronas alfa y las motoneuronas gamma. Las motoneuronas alfa empiezan la contracción muscular. Si hay poca resistencia, las fibras musculares extrafusales e intrafusales se contraerán a aproximadamente la misma frecuencia y se observará poca actividad en los axones aferentes del huso muscular. Sin embargo, si la extremidad encuentra resistencia, las fibras musculares intrafusales se acortarán más que las fibras musculares extrafusales y, por ello, los axones sensitivos empezarán a dispararse y a causar el reflejo de estiramiento monosináptico para fortalecer la contracción. De este modo, el encéfalo usa el sistema motor gamma en el movimiento de las extremidades. Al establecer una frecuencia de disparo en el *sistema motor gamma*, el encéfalo controla los husos musculares e, indirectamente, la longitud de todo el músculo.

Reflejos polisinápticos

El reflejo de estiramiento monosináptico es el único reflejo medular que conocemos en el que participa una sola sinapsis. Todos los demás son *polisinápticos*. Entre los ejemplos encontramos algunos relativamente sencillos, como la retirada de la extremidad en respuesta a la estimulación nociva, y los relativamente complejos, como la eyaculación del semen. Los reflejos medulares no existen de forma aislada; están controlados normalmente por el encéfalo. Por ejemplo, en el Capítulo 2 se describió cómo la inhibición del encéfalo puede impedir que una persona suelte una cazuela caliente, aunque los estímulos dolorosos recibidos por los dedos provoquen su extensión refleja. Esta sección describirá algunos principios generales mediante los que operan los reflejos medulares polisinápticos.

Antes de comenzar la exposición, tengo que mencionar que los diagramas de circuitos simples usados aquí (incluido el que acaba de ver en la Figura 8.6) son demasiado simples. Los circuitos reflejos suelen mostrarse como una sola cadena de neuronas, pero, en realidad, en la mayoría de los reflejos participan miles de neuronas. Cada axón suele establecer sinapsis con muchas neuronas y cada neurona recibe sinapsis de muchos axones diferentes.

Como vimos antes, los axones aferentes procedentes del órgano tendinoso de Golgi sirven de detectores del estiramiento muscular. Hay dos poblaciones de axones aferentes procedentes del órgano tendinoso de Golgi, con diferentes sensibilidades al estiramiento. Los axones aferentes más sensibles le dicen al encéfalo con qué fuerza está tirando el músculo. Los menos sensibles tienen una función adicional. Las terminales nerviosas establecen sinapsis con las interneuronas de la médula espinal —las neuronas que residen enteramente dentro de la sustancia gris de la médula espinal y sirven para interconectar otras neuronas medulares—. Estas interneuronas establecen sinapsis con las motoneuronas alfa que inervan al mismo músculo. Las terminales nerviosas liberan glicina y, por ello, producen potenciales postsinápticos inhibidores en las motoneuronas (véase la ***Figura 8.7***). La función de esta vía refleja es reducir la fuerza de la contracción muscular cuando hay peligro de daño de los tendones o los huesos a los cuales se unen los músculos.

El descubrimiento del reflejo inhibidor del órgano tendinoso de Golgi proporcionó la primera prueba real de la inhibición neural, mucho antes de que entendiéramos los mecanismos sinápticos. Un gato **descerebrado,** al que se ha seccionado el encéfalo, exhibe un fenómeno conocido como **rigidez de descerebración.** La espalda del animal se arquea y las patas están sumamente rígidas y apartadas de su cuerpo. Esta rigidez se debe a la excitación originada en la *formación reticular* caudal, una región del tronco del encéfalo que facilita mucho todos los reflejos de estiramiento, especialmente de los músculos extensores, al incrementar la actividad del sistema motor gamma. Superior a la sección del tronco del encéfalo hay una región inhibidora de la formación reticular que normalmente contrarresta la excitadora. La sección elimina la influencia inhibidora, dejando solo la excitadora. Si intenta flexionar la pata extendida de un gato descerebrado, se encontrará con una resistencia creciente, que desaparecerá bruscamente, permitiendo que flexione la pata. Casi se siente como si estuviera cerrando la hoja de una navaja de bolsillo —de ahí el término de **reflejo de navaja en resorte**—. La liberación brusca está mediada, por supuesto, por la activación del reflejo del órgano tendinoso de Golgi.

▷ **descerebrado** Describe un animal cuyo tronco del encéfalo ha sido seccionado.

▷ **rigidez de descerebración** Contracción de músculos agonistas y antagonistas; causada por descerebración o daño en la formación reticular.

▷ **reflejo de navaja en resorte** Un reflejo que se produce cuando se aplica una fuerza para flexionar o extender la extremidad de un animal que muestra una rigidez de descerebración; la resistencia es reemplazada por una relajación súbita.

booksmedicos.org

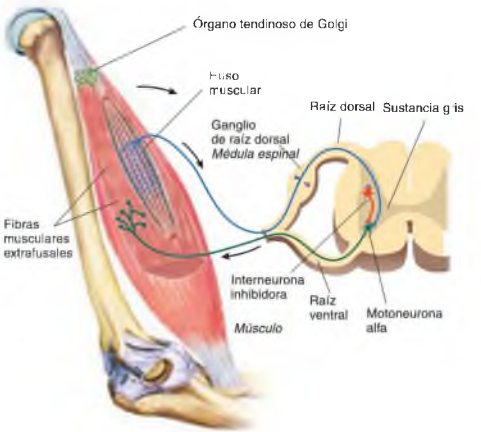


FIGURA 8.7 Refleja inhibitorio polisináptico
Los impulsos que llegan del órgano tendinoso de Golgi pueden provocar potenciales postsinápticos inhibidores en la motoneurona alfa.

www.mediarios.com

RESUMEN INTERMEDIO

Control reflejo del movimiento

Los reflejos son simplemente circuitos de neuronas sensitivas, interneuronas (habitualmente) y neuronas eferentes que controlan respuestas simples a estímulos particulares. En el reflejo de estiramiento monosináptico, las terminales nerviosas de los axones que reciben información sensitiva de las fibras musculares intrafusales establecen sinapsis con las motoneuronas alfa que inervan el mismo músculo. De este modo, un alargamiento brusco del músculo hace que el músculo se contraiga. Al establecer la longitud de las fibras musculares intrafusales, y de ahí su sensibilidad a los incrementos en la longitud muscular, el sistema motor del encéfalo puede controlar la posición de la extremidad. Los cambios en un peso que se sujeta y que hacen que la extremidad se mueva serán compensados rápidamente por medio del reflejo de estiramiento monosináptico.

Los reflejos polisinápticos contienen al menos una interneurona entre la neurona sensitiva y la motoneurona. Por ejemplo, cuando una fuerte contracción muscular amenaza con dañar los músculos o las extremidades, la mayor frecuencia del disparo de los axones aferentes de los órganos tendinosos de Golgi estimula a las interneuronas inhibitorias, lo que inhibe las motoneuronas alfa de esos músculos.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Los levantadores de pesas pueden levantar pesos más altos si sus órganos tendinosos de Golgi se desactivan con inyecciones de un anestésico local. Considerando la función normal de estos órganos, ¿por qué estas inyecciones no son aconsejables?

booksmedicos.org

Control encefálico del movimiento

Los movimientos pueden empezar de varias formas. Por ejemplo, el estiramiento rápido de un músculo desencadena el reflejo de estiramiento monosináptico, un tropiezo desencadena reflejos de enderezamiento, y un acercamiento rápido de un objeto a la cara desencadena una respuesta de sobresalto, un reflejo complejo que implica el movimiento de varios grupos musculares. Otros estímulos inician secuencias de movimientos aprendidos antes. Por ejemplo, la presencia de alimento da lugar a la alimentación, y la visión de una persona a la que se ama evoca un abrazo y un beso. Como no hay una sola causa de una acción, no podemos encontrar un único punto de comienzo en nuestra búsqueda de los mecanismos neurales que controlan el movimiento.

El encéfalo y la médula espinal contienen varios sistemas motores diferentes, cada uno de los cuales puede controlar simultáneamente tipos particulares de movimientos. Por ejemplo, una persona puede caminar y hablar con un amigo simultáneamente. Mientras lo hace así, la persona puede gesticular con las manos para enfatizar un punto, rascarse una zona que le pica, espantar una mosca, limpiarse el sudor de la frente y realizar otros movimientos. El acto de caminar, los ajustes posturales, hablar, mover los brazos y mover los dedos implican a diferentes sistemas motores especializados.

Organización de la corteza motora

La corteza motora primaria se dispone en la circunvolución precentral, justo superior al surco central. Los estudios de estimulación (incluidos los realizados en seres humanos despiertos) han demostrado que la activación de las neuronas localizadas en partes particulares de la corteza motora primaria provoca movimientos de partes particulares del cuerpo. En otras palabras, la corteza motora primaria muestra una **organización somatotópica** (tomado de *soma*, «cuerpo», y *topos*, «lugar»). La Figura 8.8 muestra un *homúnculo motor* basado en las observaciones de Penfield y Rasmussen (1950). Observe que una cantidad desproporcionada de área cortical está dedicada a los movimientos de los dedos de las manos y de los músculos usados para hablar (véase la ***Figura 8.8***).

La Figura 8.9 muestra los resultados de una RMf combinada y un estudio ITD realizado por Wahl y cols. (2007), que muestra una imagen de las regiones de la corteza motora primaria y de los axones del cuerpo calloso que unen regiones de las cortezas motoras primarias derecha e izquierda. Las regiones corticales que controlan los movimientos de los labios, las manos y los pies se muestran en rojo claro, verde claro y amarillo claro, respectivamente. Los axones del cuerpo calloso que unen estas regiones se muestran en las versiones más oscuras de los mismos colores (véase la ***Figura 8.9***).

Es importante reconocer que la corteza motora primaria está organizada en cuanto a *movimientos* particulares de partes particulares del cuerpo. Cada movimiento puede conseguirse mediante la contracción de varios músculos. Por ejemplo, cuando se extienden los brazos en una dirección particular, deben contraerse muchos músculos del hombro, el brazo y el antebrazo. Este hecho traduce que hay circuitos neurales entre neuronas individuales de la corteza motora primaria y las motoneuronas de la médula espinal que hacen que las unidades motoras se contraigan. Como veremos, las órdenes para el movimiento iniciadas en la corteza motora están ayudadas y modificadas, sobre todo, por los ganglios basales y el cerebelo.

En un estudio realizado por Graziano y Aflalo (2007) se encontró que, aunque la estimulación breve de regiones particulares de la corteza motora primaria de los monos causó movimientos cortos de varias partes del cuerpo, la estimulación prolongada produjo movimientos mucho más complejos. Por ejemplo, la estimulación de una región hizo que la mano se cerrara y después se acercara a la boca, y después que la boca se abriera. La estimulación de otra región hizo que la cara entrecerrara los ojos, la cabeza se girara rápidamente hacia un lado y los brazos se levantaran con rapidez, como si protegieran a la cara de algo que va a golpearla. La estimulación de zonas diferentes de la corteza motora dio lugar a diferentes categorías de acciones. El mapa de estas categorías fue constante entre unos animales y otros (véase la ***Figura 8.10***).

La principal señal que llega a la corteza motora primaria procede de la corteza asociativa frontal, localizada por encima de ella. Dos regiones inmediatamente adyacentes a la corteza motora primaria —la *zona motora complementaria* y la *corteza premotora*— son especialmente importantes para controlar el movimiento. Ambas regiones reciben información sensitiva de los lóbulos parietal y temporal y ambas envían axones eferentes a la corteza motora primaria. La **zona motora complementaria (ZMC)** se localiza en la superficie medial del encéfalo, justo superior a la corteza motora primaria. La **corteza premotora** se localiza, sobre todo, en la superficie lateral, también justo superior a la corteza motora primaria.

organización somatotópica Un mapa organizado de forma topográfica de las partes del cuerpo que se representan en una región particular del encéfalo.

zona motora complementaria (ZMC) Una región de la corteza asociativa motora del lóbulo frontal dorsal y dorsomedial, superior a la corteza motora primaria.

corteza premotora Una región de la corteza asociativa motora del lóbu o frontal lateral, superior a la corteza motora primaria.

booksmedicos.org

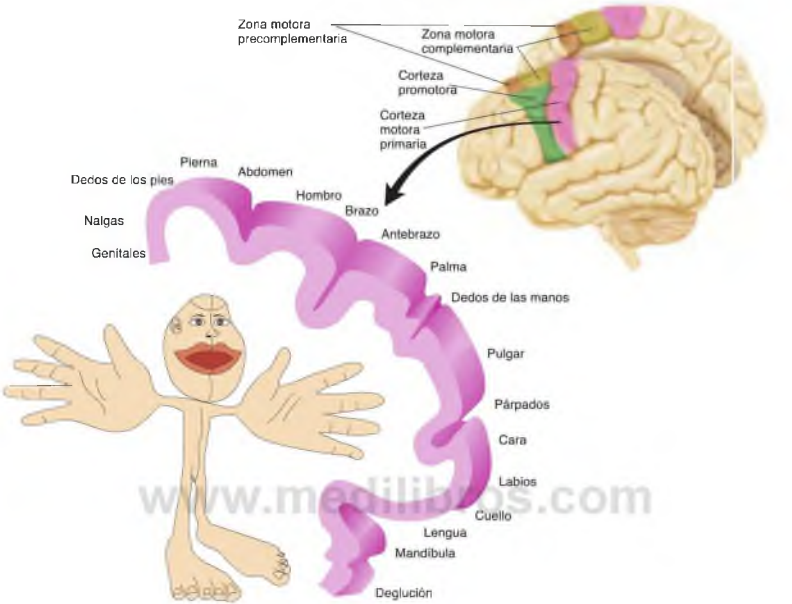


FIGURA 8.8 La corteza motora y el homúnculo motor
La estimulación de varias regiones de la corteza motora primaria produce movimiento en los músculos de varias partes del cuerpo.

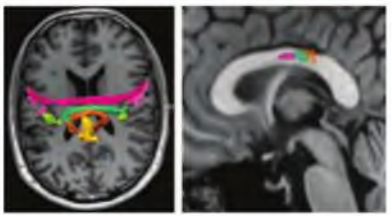
Las funciones que estas regiones desempeñan en el control del movimiento se exponen más adelante en este capítulo (volver a la ***Figura 8.8***).

Control cortical del movimiento: las vías descendentes

Las neuronas de la corteza motora primaria controlan los movimientos mediante dos grupos de vías descendentes, el **grupo lateral** y el **grupo ventromedial,** nombrados así por sus localizaciones en la sustancia blanca de la médula espinal. El grupo lateral consta de la vía corticoespinal, la *vía corticobulbar* y la vía rubroespinal. Este sistema participa, sobre todo, en el control de los movimientos independientes de la extremidad, en particular en los movimientos de las manos y de los dedos. Los movimientos *independientes* de la extremidad se traducen en que las extremidades derechas e izquierdas realizan diferentes movimientos, o que una extremidad se mueve mientras la otra permanece quieta. Estos movimientos contrastan con los movimientos coordinados de las extremidades, como los implicados en la locomoción. El grupo ventromedial consta de la *vía vestibuloespinal*, la *vía tectoespinal*, la *vía reticuloespinal* y la *vía corticoespinal ventral*. Estas vías controlan movimientos más automáticos: los movimientos toscos de los músculos del tronco y los movimientos coordinados del tronco y las extremidades participan en la postura y la locomoción.

▷ **grupo lateral** La vía corticoespinal, la vía corticobulbar y la vía rubroespinal.
▷ **grupo ventromedial** La vía vestibuloespinal, la vía tectoespinal, la vía reticuloespinal y la vía corticoespinal ventral.

booksmedicos.org



(a) (b)

FIGURA 8.9 Regiones de la corteza motora primaria y axones asociados del cuerpo calloso

Las figuras muestran imágenes de regiones de la corteza motora primaria de los hemisferios derecho e izquierdo que controlan los movimientos de los labios (rojo claro), la mano (verde claro) y el pie (amarillo claro). Los axones del cuerpo calloso que unen estas regiones se muestran en las versiones oscuras de los mismos colores. (a) Imagen horizontal. (b) Imagen transversal.

(Tomado de Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattinger, E., et al. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 12132-12138. Reproducido con autorización.)

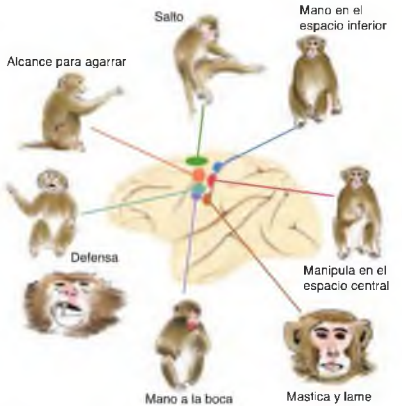


FIGURA 8.10 Estimulación de la corteza motora

Categorías de movimientos desencadenados por una estimulación prolongada de regiones específicas de la corteza motora de los monos.

(Adaptado de Graziano, M. S. A., and Aflalo, T. N. *Neuron*, 2007, 56, 239-251.)

Consideremos, en primer lugar, el grupo lateral de vías descendentes. La **vía corticoespinal** consta de axones de neuronas corticales que terminan en la sustancia gris de la médula espinal. La mayor concentración de cuerpos celulares responsable de estos axones se localiza en la corteza motora primaria, pero neuronas de los lóbulos parietal y temporal también envían axones a través de la vía corticoespinal. Los axones abandonan la corteza y viajan a través de la sustancia blanca subcortical hasta la zona ventral del mesencéfalo, donde entran en los pedúnculos cerebrales. Dejan los pedúnculos en el bulbo raquídeo y forman las **vías piramidales,** llamadas así por su forma. A nivel de la zona caudal del bulbo raquídeo, la mayoría de las fibras se decusan (cruzan) y descienden a través de la zona contralateral de la médula espinal, formando la **vía corticoespinal lateral.** El resto de las fibras desciende a través de la zona ipsilateral de la médula espinal, formando la **vía corticoespinal ventral.** Debido a su localización y función, la vía corticoespinal ventral forma, en realidad, parte del grupo ventromedial (véanse las líneas azules claras y oscuras en la ***Figura 8.11***).

La mayoría de los axones de la vía corticoespinal lateral se originan en las regiones de la corteza motora primaria y en la zona motora complementaria que controla las partes distales de las extremidades: los brazos, las manos y los dedos de las manos, las piernas, los pies y los dedos de los pies. Forman sinapsis, directamente o a través de interneuronas, con motoneuronas situadas en la sustancia gris de la médula espinal —en la parte lateral del cuerno ventral—. Estas motoneuronas controlan los músculos de las zonas distales de las extremidades, incluidos los que mueven los brazos, las manos y los dedos de las manos (véanse las líneas azules claras en la ***Figura 8.11***).

Los axones de la vía corticoespinal ventral se originan en las regiones superiores de la pierna y del tronco de la corteza motora primaria. Descienden hasta la región adecuada de la médula espinal y se dividen, enviando terminales nerviosas a ambos lados de la sustancia gris. Controlan a las motoneuronas que mueven los músculos de la parte superior de las piernas y del tronco (véanse las líneas azules oscuras en la ***Figura 8.11***).

▷ **vía corticoespinal** El sistema de axones que se origina en la corteza motora y termina en la sustancia gris ventral de la médula espinal.
▷ **vía piramidal** La porción de la vía corticoespinal situada en el borde del bulbo raquídeo.
▷ **vía corticoespinal lateral** El sistema de axones que se origina en la corteza motora y termina en la sustancia gris ventral contralateral de la médula espinal; controla los movimientos de las partes distales de las extremidades.
▷ **vía corticoespinal ventral** El sistema de axones que se origina en la corteza motora y termina en la sustancia gris ventral ipsilateral de la médula espinal; controla los movimientos de la región superior de las piernas y del tronco.

booksmedicos.org

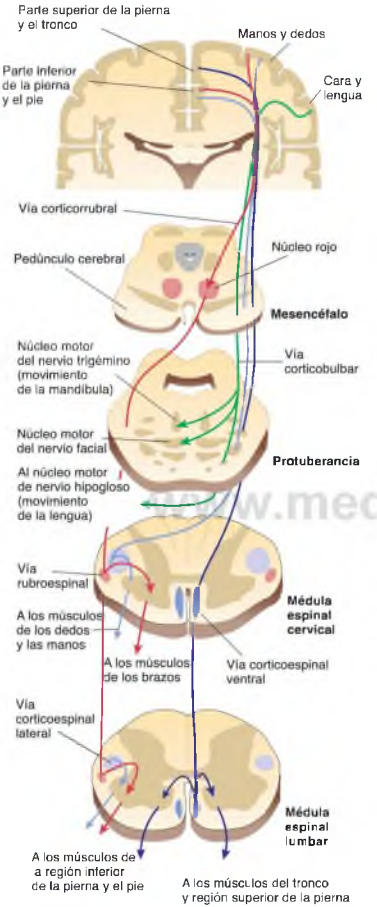


FIGURA 8.11 Grupo lateral de vías motoras descendentes

La figura muestra la vía corticoespinal lateral (líneas azul claro), la vía corticobulbar (líneas verdes) y la vía rubroespinal (líneas rojas). La vía corticoespinal ventral (líneas azules claras) forma parte del grupo ventromedial.

La vía corticoespinal controla los movimientos de la mano y los dedos, y es indispensable para el movimiento independiente de los dedos cuando alcanzan y manipulan algo. Los ajustes posturales del tronco y el uso de las extremidades para alcanzar objetos y para la locomoción están controlados por otros sistemas.

La segunda del grupo lateral de las vías descendentes, la **vía corticobulbar,** se proyecta en el bulbo raquídeo (a veces llamado *bulbo*). Esta vía se parece a la vía corticoespinal, excepto en que termina en los núcleos motores de los pares craneales quinto, séptimo, noveno, décimo, undécimo y duodécimo (los nervios trigémino, facial, glosofaríngeo, vago, accesorio espinal e hipogloso). Estos nervios controlan los movimientos de la cara, el cuello y la lengua, y partes de los músculos extraoculares (véanse las líneas verdes en la ***Figura 8.11***).

El tercer miembro del grupo lateral es la **vía rubroespinal**. Esta vía se origina en el núcleo rojo *(nucleus ruber)* del mesencéfalo. El núcleo rojo recibe sus señales más importantes de la corteza motora a través de la **vía corticorrubral** y (como veremos más adelante) del cerebelo. Los axones de las vías rubroespinales terminan en las motoneuronas de la médula espinal que controlan los movimientos independientes de los antebrazos y las manos —es decir, los movimientos que son independientes de los movimientos del tronco (no controlan los músculos que mueven los dedos de las manos)— (véanse las líneas rojas en la ***Figura 8.11***).

Consideremos ahora el segundo grupo de vías que se originan en el tronco del encéfalo: el grupo ventromedial. Este grupo comprende las **vías vestibuloespinales,** las **vías tectoespinales** y las **vías reticuloespinales,** así como la vía corticoespinal ventral (ya descrita). Estas vías controlan motoneuronas en la parte ventromedial de la sustancia gris de la médula espinal. Las neuronas de todas estas vías reciben información de las porciones de la corteza motora primaria que controlan

▷ **vía corticobulbar** Un haz de axones procedentes de la corteza motora hasta los pares craneales quinto, séptimo, noveno, décimo, undécimo y duodécimo; controla los movimientos de la cara, el cuello, la lengua y parte de los músculos extraoculares.
▷ **vía rubroespinal** El sistema de axones que viaja desde el núcleo rojo hasta la médula espinal; controla los movimientos independientes de la extremidad.
▷ **vía corticorrubral** El sistema de axones que viaja desde la corteza motora hasta el núcleo rojo.
▷ **vía vestibuloespinal** Un haz de axones que viaja desde los núcleos vestibulares hasta la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos posturales en respuesta a la información procedente del sistema vestibular.
▷ **vía tectoespinal** Un haz de axones que viaja desde el techo hasta la médula espinal; coordina los movimientos de la cabeza y el tronco con los movimientos oculares.
▷ **vía reticuloespinal** Un haz de axones que viaja desde la formación reticular hasta la sustancia gris de la médula espinal; controla los músculos responsables de los movimientos posturales.

booksmedicos.org

los movimientos del tronco y los músculos proximales (es decir, los músculos localizados en las partes de las extremidades cercanas al cuerpo). Además, la formación reticular recibe una cantidad considerable de señales de la corteza premotora y de varias regiones subcorticales, incluidos la amígdala, el hipotálamo y los ganglios basales. Los cuerpos celulares de las neuronas de las vías vestibuloespinales se localizan en los núcleos vestibulares. Como podríamos esperar, este sistema interviene en el control de la postura. Los cuerpos celulares de las neuronas en las vías tectoespinales se localizan en el colículo superior y participan en la coordinación de los movimientos de la cabeza y el tronco con los movimientos oculares. Los cuerpos celulares de las neuronas de las vías reticuloespinales se localizan en muchos núcleos en el tronco del encéfalo y la formación reticular mesencefálica. Estas neuronas controlan varias funciones automáticas, como el tono muscular, la respiración, la tos y el estornudo; pero también participan en acciones que están bajo un control neocortical directo, como la deambulación (véase la ***Figura 8.12***).

La Tabla 8.1 resume los nombres de estas vías, sus localizaciones y los grupos musculares que controlan (véase la ***Tabla 8.1***).

Planificación e inicio de los movimientos: papel de la corteza asociativa motora

La zona motora complementaria y la corteza premotora participan en la planificación de los movimientos y ejecutan estos planes a través de sus conexiones con la corteza motora primaria. Los estudios de imagen funcionales muestran que estas regiones se activan cuando las personas ejecutan secuencias de movimientos —o incluso las imaginan— (Roth y cols., 1996). Pruebas más recientes indican que la corteza asociativa motora también participa en la imitación de las acciones de otras personas (una capacidad que posibilita el aprendizaje de nuevas acciones a partir de ellas), e incluso en la comprensión de las funciones de las acciones que realizan otras personas.

La corteza complementaria motora y la corteza premotora reciben información de zonas asociativas de las cortezas parietal y temporal. Como vimos en el Capítulo 6, la corteza asociativa visual está organizada en dos corrientes: dorsal y ventral. La corriente ventral, que termina en la corteza temporal inferior, participa en la percepción y el reconocimiento de objetos particulares —el «qué» de la percepción visual—. La corriente dorsal, que termina en el lóbulo parietal posterior, participa en la percepción de la localización —el «dónde» de la percepción visual—. Además, los lóbulos parietales particiPan en la organización de los movimientos que interaccionan con objetos del ambiente guiados por la visión —el «cómo» de la percepción visual—. Además de recibir información sobre el espacio del sistema visual, el lóbulo parietal recibe información sobre la localización espacial de los sistemas somatosensitivo, vestibular y auditivo, e integra esta información con la información visual. De este modo, las regiones de la corteza frontal que participan en la planificación de los movimientos reciben la información que necesitan

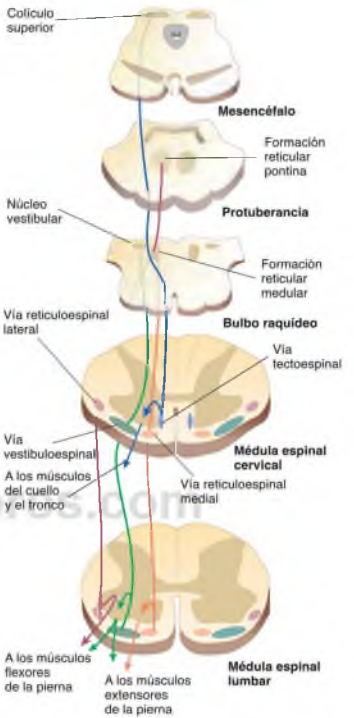


FIGURA 8.12 Grupo ventromedial de las vías motoras descendentes

La figura muestra la vía tectoespinal (líneas azules), la vía reticuloespinal lateral (líneas violetas), la vía reticuloespinal medial (líneas naranjas) y la vía vestibuloespinal (líneas verdes).

www.medilibros.com

booksmedicos.org

TABLA 8.1 Principales vías motoras

	Origen	Terminación	Grupo muscular	Función
Grupo lateral				
Vía corticoespinal lateral	Región del dedo, mano y brazo de la corteza motora	Médula espinal	Dedos, manos y brazos	Agarre y manipulación de objetos
Vía rubroespinal	Núcleo rojo	Médula espina	Manos (no dedos), parte inferior de brazos, pies y parte inferior de piernas	Movimiento de antebrazos y manos independiente del tronco
Vía corticobulbar	Región de la cara de la corteza motora	Núcleos de los nervios craneales: 5, 7, 9, 10, 11 y 12	Cara y lengua	Movimientos de la cara y la lengua
Grupo ventromedial				
Vía vestibuloespinal	Núcleos vestibulares	Médula espina	Tronco y piernas	Postura
Vía tectoespinal	Colículos superiores	Médula espina	Cuello y tronco	Coordinación de movimientos oculares con los del tronco y la cabeza
Vía reticuloespinal latera	Formación reticular del bulbo raquídeo	Médula espinal	Músculos flexores de las piernas	Deambulación
Vía reticuloespinal medial	Formación reticular pontina	Médula espinal	Músculos extensores de las piernas	Deambulación
Vía corticoespinal ventral	Región del tronco y parte superior de la pierna de la corteza motora	Médula espinal	Manos (no dedos), parte inferior de los brazos, pies y parte inferior de las piernas	Locomoción y postura

www.medilibros.com

sobre lo que está sucediendo y dónde de los lóbulos temporal y parietal. Como los lóbulos parietales contienen información espacial, la vía que va desde ellos hasta los lóbulos frontales es especialmente importante para controlar la locomoción y los movimientos del brazo y la mano. Después de todo, la locomoción significativa nos exige saber dónde estamos, y los movimientos significativos de nuestros brazos y manos exigen saber dónde se localizan los objetos en el espacio (véase la ***Figura 8.13***).

Veamos las funciones de la zona motora complementaria y de la corteza premotora con mayor detalle. En general, la corteza motora complementaria participa en el aprendizaje y la realización de acciones que constan de secuencias de movimientos. La corteza premotora participa en el aprendizaje y las respuestas ejecutivas que desencadena la presencia de estímulos arbitrarios. Como un componente del sistema de las neuronas espejo, también está imitando respuestas de otras personas y comprendiendo y prediciendo estas acciones.

LA ZONA MOTORA COMPLEMENTARIA

La zona motora complementaria desempeña una función crucial en las secuencias de las acciones. La lesión de esta región interrumpe la capacidad de ejecutar secuencias bien aprendidas de respuestas en las que la realización de una respuesta sirve de señal para lo que la siguiente respuesta debe hacer. Chen y cols. (1995) encontraron que las lesiones de la zona motora complementaria deterioran en gran medida la capacidad de los monos de realizar una secuencia sencilla de dos respuestas: empujar una palanca y después girarla a la izquierda, después de lo cual recibía un cacahuete (véase la ***Figura 8.14***).

Un estudio de registros de una sola unidad llegó a conclusiones análogas. Mushiake, Inase y Tanji (1991) entrenaron a monos para que realizaran una serie memorizada de respuestas, presionando los tres botones en una secuencia específica. Mientras los monos realizaban esta tarea, más de la mitad de las neuronas de la zona motora complementaria se activaban. Sin embargo, cuando la secuencia se indicaba mediante estímulos visuales —los

booksmedicos.org

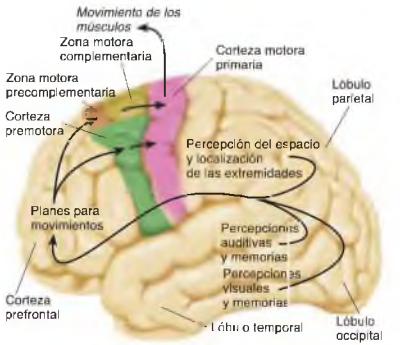


FIGURA 8.13 Control cortical del movimiento

La corteza asociativa posterior participa en las percepciones y memoria, y la corteza asociativa frontal, en los planes para realizar movimientos.

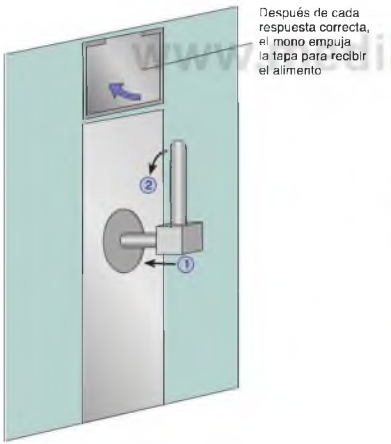


FIGURA 8.14 Papel de la ZMC en la ejecución de las secuencias de movimientos

Se pedía al mono que empujara (1) la palanca y después la girara hacia la izquierda (2), con lo que, después de cada componente de la secuencia, recibía una ración de alimento por la abertura situada por encima de la palanca.

(Adaptado de Chen, Y.-C., Thaler, D., Nixon, P. D., et al. *Experimental Brain Research*, 1995, 102, 461-473.)

monos simplemente tenían que presionar el botón que se iluminaba—, estas neuronas mostraban poca actividad.

Shima y Tanji (2000) enseñaron a los monos seis secuencias de tres respuestas motoras. Por ejemplo, una de las secuencias era empujar, después tirar y finalmente girar. Registraron neuronas de la zona motora complementaria y encontraron neuronas cuya actividad parecía codificar elementos de estas secuencias. Por ejemplo, algunas neuronas respondieron justo antes de que se produjera una secuencia particular de tres movimientos; algunas neuronas respondieron entre dos respuestas particulares, y otras neuronas respondieron cuando el mono se estaba preparando para realizar la última respuesta de la secuencia. Es probable que estas neuronas fueran miembros de circuitos que codifican la información necesaria para realizar las seis secuencias. La Figura 8.15 muestra la respuesta de una neurona que respondió durante un movimiento de tracción, pero solo si era seguida de un movimiento de empuje (véase la ***Figura 8.15***).

FIGURA 8.15 Patrones de producción de impulsos de una neurona de la zona motora complementaria

La figura muestra los patrones de producción de impulsos de una sola neurona en la zona motora complementaria de un mono. El animal realizó tres secuencias de movimientos. La neurona respondió solo durante una respuesta de tracción, que debía seguirse de otra de empuje. Las pequeñas marcas negras indican potenciales de acción durante cada ensayo, y los histogramas azules indican el número total de potenciales de acción sumados a lo largo de todos los ensayos.

(Tomado de Shima, K. and Tanji, J. *Journal of Neurophysiology*, 2000, 84, 2148-2160. Reproducido con autorización de la American Physiological Society.)

booksmedicos.org

Shima y Tanji (1998) inactivaron temporalmente la zona motora complementaria en monos con inyecciones de muscimol, un fármaco que estimula los receptores para el GABA y así inhibe la actividad neural. Vieron que, después de la inactivación de esta región, los monos podían aún alcanzar objetos o realizar movimientos particulares en respuesta a pistas visuales, pero no podían realizar la secuencia de tres movimientos que habían aprendido antes.

Estudios realizados con seres humanos han obtenido resultados similares a los obtenidos con monos. Por ejemplo, un estudio de imagen funcional realizado por Hikosaka y cols. (1996) observó una mayor actividad en la ZMC posterior durante la realización de una secuencia aprendida de presiones sobre un botón. Gerloff y cols. (1997) enseñaron a algunas personas a realizar con los dedos una secuencia de 16 pulsaciones en un piano electrónico. Cuando los experimentadores interrumpieron la actividad de la ZMC con estimulación magnética transcraneal, la realización de la secuencia se interrumpió. Sin embargo, la interrupción no fue inmediata: los sujetos continuaron la secuencia durante aproximadamente 1 segundo y después pararon, diciendo que «no sabían ya qué serie de teclas tenían que tocar a continuación». Aparentemente, la ZMC participa en la planificación de los elementos *aún por venir* en las secuencias de movimientos. La ejecución real del movimiento parece controlarse en otro lugar —probablemente en la corteza motora primaria—.

Una vez que hemos aprendido una secuencia de movimientos usando una mano, podemos realizarla fácilmente con la otra mano. Es probable que el aprendizaje tenga lugar en el hemisferio que controla la mano que primero realiza la secuencia. Perez y cols. (2008) entrenaron a personas para realizar una secuencia de movimientos en 12 pasos usando cuatro dedos de la mano derecha. Mientras aprendían la tarea, los experimentadores realizaron estimulaciones magnéticas transcraneales (EMT) en la ZMC izquierda de los sujetos con una secuencia de pulsos que interrumpió temporalmente la actividad de esta región. Si la interrupción se producía justo antes de llevar a cabo cada respuesta, los sujetos aprendían la tarea con su mano derecha, pero la ejecutaban mal cuando se estudiaba su ejecución con la mano izquierda. Si la estimulación ocurría durante cada movimiento de los dedos, la transferencia a la mano izquierda era normal. Perez y cols. notaron que las ZMC izquierda y derecha tenían fuertes interconexiones, e indicaron que, durante el aprendizaje de la secuencia, la información sobre la respuesta previa se transmitía desde la ZMC izquierda a la ZMC derecha. La interrupción de la ZMC interfirió con esta transferencia.

Una región justo anterior a la zona motora complementaria, la *pre-ZMC*, parece implicada en el control de los movimientos espontáneos —o al menos en la percepción del control—. Desde hace tiempo se sabe que, aunque la estimulación eléctrica de la corteza motora provoca movimientos, no da lugar al *deseo* de moverse. El movimiento se percibe como automático e involuntario. Por el contrario, la estimulación eléctrica de la superficie medial de los lóbulos frontales (incluidas la ZMC y la pre-ZMC) provoca, a menudo, la necesidad de realizar un movimiento, o al menos la anticipación de que ese movimiento está a punto de producirse (Fried y cols., 1991).

Un estudio de imagen funcional realizado por Lau y cols. (2004) encontró que la pre-ZMC interviene en las acciones voluntarias. Encontraron que esta región se activa inmediatamente antes de que los sujetos realicen movimientos espontáneos. Los experimentadores pidieron a los sujetos que hicieran un movimiento con los dedos de vez en cuando, siempre que sintieran que quisieran hacerlo. Los sujetos miraban una luz roja que giraba alrededor de una esfera de un reloj unos 2,5 segundos por revolución. Se les pidió que prestaran atención al instante en que decidieran realizar el movimiento y que comunicaran la posición del punto rojo en ese momento. La decisión parecía tener lugar aproximadamente 0,2 segundos antes de que empezara el movimiento. Sin embargo, la RMf demostró que la actividad de la pre-ZMC empezaba en realidad a aumentar aproximadamente 2-3 segundos antes de eso, lo que indica que la actividad neural responsable de esa decisión de moverse empezaba antes de que la persona fuera a tomar tal decisión. Los resultados hacen pensar que, aunque sentimos que decidimos de forma consciente cuándo llevar a cabo una respuesta, la decisión la realizan en realidad procesos encefálicos de los que no somos conscientes. En realidad, no somos conscientes de la decisión hasta más tarde.

Las pruebas indican que la decisión de mover no la llevan a cabo las neuronas de la ZMC. Sirigu y cols. (2004) usaron una tarea similar a la del estudio de Lau y cols. para investigar la toma de decisiones en personas con lesiones de la corteza parietal posterior. Encontraron que las personas con estas lesiones podían decir con precisión cuándo empezaban el movimiento, pero no eran conscientes de la intención de moverse antes de realizar el movimiento. Los investigadores indican que la actividad neural en la corteza parietal posterior «genera un modelo interno predictivo del movimiento que viene».

¿Qué circuitos neurales son, en realidad, responsables de la decisión de moverse? Sirigu y cols. (2004) observaron que las lesiones de la corteza prefrontal (incluso más anterior que la pre-ZMC) interrumpen los planes de las personas de realizar una acción voluntaria. Las personas con lesiones prefrontales reaccionarán a los acontecimientos, pero muestran deficiencias en el *inicio* de la acción, de modo que quizás la corteza prefrontal

booksmedicos.org

sea una fuente importante de estas decisiones. La corteza parietal posterior puede participar en la vigilancia de los planes e intenciones propias en lugar de formar directamente estas intenciones.

Un estudio de imagen funcional realizado por Soon y cols. (2008) encontró pruebas de que una región de la corteza prefrontal —la *corteza frontopolar*, localizada en el extremo superior de los hemisferios cerebrales— puede intervenir de forma crucial en la decisión de llevar a cabo una respuesta motora. Los investigadores pusieron a los sujetos a realizar una tarea similar a la usada por Lau y cols. (2004). A los sujetos se les dijo que miraran una pantalla que mostraba una corriente de letras y que apretaran uno de dos botones cuando sintieran que querían hacerlo. La elección del botón y el momento de la respuesta era cosa de ellos. Después de cada respuesta, los sujetos comunicaban la letra que habían visto en la pantalla en el momento en que decidieron apretar uno de los botones, lo que indicaba el tiempo transcurrido entre la consciencia de esa decisión y el movimiento —que fue de una media de 1 segundo—. La exploración del patrón de activación del encéfalo en cada ensayo posibilitó a los investigadores predecir la decisión de apretar el botón derecho o izquierdo. Aproximadamente 10 segundos antes de la respuesta, la decisión sobre qué botón debería apretar pudo predecirse de forma precisa mediante patrones particulares de actividad en la corteza frontopolar. La decisión pudo predecirse poco después por el patrón de actividad en la corteza parietal posterior y después por la actividad en la ZMC. Finalmente, se activó la corteza motora primaria, haciendo que se moviera el dedo. Estos resultados indican que la corteza prefrontal desempeña una función crucial en la toma de decisión del tipo que los investigadores estudiaron. La corteza parietal posterior parece implicada en el almacenamiento de información sobre la decisión y en su transmisión a la ZMC, donde comienza el proceso de ejecución de la respuesta.

LA CORTEZA PREMOTORA

La corteza premotora participa en el aprendizaje y la ejecución de movimientos complejos que guía la información sensitiva. Los resultados de varios estudios indican que la corteza premotora participa en el uso de estímulos arbitrarios para indicar qué movimiento debe realizarse. Por ejemplo, alcanzar un objeto que vemos en una localización particular exige una información espacial *no arbitraria;* es decir, la información visual proporcionada por la localización del objeto especifica hacia dónde debemos dirigir nuestro movimiento. Pero también tenemos la capacidad de aprender a hacer movimientos basándonos en información *arbitraria* —información que no se relaciona directamente con el movimiento que señala—. Por ejemplo, una persona puede apuntar a un objeto particular cuando alguien dice su nombre, o un bailarín puede hacer un movimiento particular cuando un coreógrafo le pide que lo haga. Diferentes idiomas utilizan diferentes sonidos para indicar los nombres de los objetos y diferentes coreógrafos podrían inventar diferentes nombres para los movimientos usados en sus bailes. O a una persona se le podría decir «gesticula con la mano izquierda cuando oigas el zumbido y tócate la nariz cuando oigas la campana». Las asociaciones entre estos estímulos y los movimientos que designan son arbitrarias y deben aprenderse.

Kurata y Hoffman (1994) entrenaron a monos para que movieran la mano hacia la derecha o la izquierda en respuesta a una señal espacial o distinta. La señal espacial exigía que los animales se movieran en la dirección indicada por las luces localizadas a la derecha y a la izquierda de su mano. La señal no espacial consistía en un par de luces, una roja y otra verde, localizadas en la mitad de la pantalla. La luz roja señalaba un movimiento hacia la izquierda y la verde un movimiento hacia la derecha. Los investigadores inactivaron temporalmente la corteza premotora con inyecciones de muscimol. Cuando esta región se inactivó, los monos aún podían mover la mano hacia la luz localizada a la izquierda o la derecha (una señal no arbitraria), pero no podían ya realizar los movimientos adecuados cuando se iluminaban las luces roja o verde.

Se observaron resultados análogos en personas con una lesión de la corteza premotora. Halsband y Freund (1990) encontraron que los pacientes con estas lesiones podían aprender a realizar seis movimientos diferentes en respuesta a pistas espaciales, pero no a pistas visuales arbitrarias. Es decir, podían aprender a señalar una de seis localizaciones en las que acababan de ver un estímulo visual, pero no podían aprender a usar un grupo de pistas visuales, auditivas y táctiles para hacer movimientos particulares.

Nowak y cols. (2009) encontraron más pruebas de que la corteza premotora intervenía en el aprendizaje del control de los movimientos en respuesta a estímulos arbitrarios. Los investigadores enseñaron a varias personas a agarrar y levantar un objeto colocado entre el pulgar y el dedo índice de la mano derecha (dominante). Los sujetos miraban una pantalla de ordenador; cuando aparecía un punto azul, de inmediato agarraban el objeto y lo levantaban. A veces el punto era azul pálido y a veces azul oscuro. El punto azul claro indicaba que el objeto pesaría 350 g, y el punto azul oscuro, que pesaría 550 g. De este modo, la fuerza necesaria para agarrar y levantar el objeto estaba indicada por una señal arbitraria. Los sujetos aprendieron a agarrar el objeto con más fuerza cuando aparecía el punto azul oscuro (señal de pesado), que indicaba que el objeto era pesado. A continuación se aplicó una EMT repetitiva durante 20 segundos en la corteza premotora dorsal izquierda de

booksmedicos.org

los sujetos, lo que inhibió esta región del encéfalo durante aproximadamente 30 minutos. Cuando se estudió de nuevo la tarea en los sujetos, no ajustaron la fuerza de su agarre; en cambio, usaron un agarre más fuerte independientemente del brillo del punto azul.

Movimientos de imitación y comprensión: papel del sistema neuronal espejo

Rizzolatti y cols. (Gallese y cols., 1996; Rizzolatti y cols., 2001; Rizzolatti y Sinigaglia, 2010) hicieron algunas observaciones interesantes que han cambiado la forma en que pensamos sobre la imitación y la comprensión de las acciones de otros. Los investigadores encontraron que las neuronas de una zona de la parte superior de la zona ventral de la corteza premotora en el encéfalo del mono (zona F5) se activaban cuando los monos veían a personas realizando varios movimientos de agarre, sujeción o manipulación de objetos, o cuando realizaban estos movimientos por sí mismos. De este modo, las neuronas respondían a la visión de la ejecución de movimientos particulares. Los investigadores nombraron a estas células **neuronas espejo.** Estas neuronas, localizadas en la zona ventral de la corteza premotora, están conectadas de forma recíproca con neuronas en la corteza parietal posterior, y un estudio adicional encontró que esta región también contenía neuronas espejo. Dadas las características de las neuronas espejo, podríamos esperar que intervinieran en la capacidad del mono de imitar los movimientos de otros monos —y Rizzolatti y cols. encontraron que esta inferencia era correcta—.

La Figura 8.16 muestra la disposición anatómica de las principales regiones del lóbulo parietal del encéfalo humano que expondremos en las siguientes subsecciones de este capítulo (véase la ***Figura 8.16***).

Varios estudios de imagen funcionales han demostrado que el encéfalo humano también contiene un circuito de neuronas espejo en la parte superior del lóbulo parietal inferior (una región de la corteza parietal posterior) y la zona premotora ventral. Por ejemplo, en un estudio de imagen funcional, Buccino y cols. (2004) hicieron a personas que no eran músicos mirar y después imitar videoclips de un experto guitarrista colocando los dedos en el cuello de una guitarra para tocar un acorde. La presencia e imitación de los movimientos del guitarrista activaron el circuito de neuronas espejo.

Varios estudios han encontrado que el sistema de neuronas espejo se activa con más fuerza cuando uno contempla una acción en la que ya es competente. Por ejemplo, Calvo-Merino y cols. (2006) pusieron a bailarines profesionales a ver vídeos de hombres y mujeres realizando pasos de *ballet*. Algunos pasos los realizaban solo hombres, algunos solo mujeres, y algunos hombres

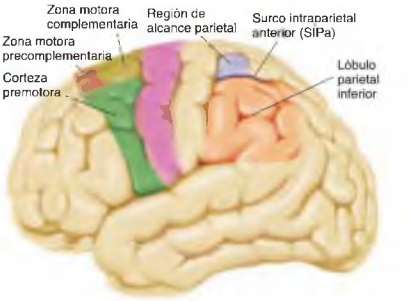


FIGURA 8.16 Regiones motoras importantes del encéfalo humano

En el encéfalo humano, el lóbulo parietal inferior y la corteza premotora ventral constituyen el circuito de neuronas espejo primario. La región de alcance parietal participa en el alcance, y el surco intraparietal anterior interviene en el agarre.

y mujeres, pero tanto los bailarines como las bailarinas habían *visto* varias veces los pasos. Los investigadores encontraron que cuando las mujeres veían los pasos de las mujeres o cuando los hombres veían los de los hombres, el sistema de neuronas espejo se activaba con fuerza. Sin embargo, cuando las mujeres veían los pasos de los hombres o cuando los hombres veían los pasos de las mujeres, se observaba una actividad mucho menor en este circuito. De este modo, el circuito de neuronas espejo desarrolló una sensibilidad a la vista de los movimientos que la persona realizaba realmente, no simplemente las acciones que la persona había visto realizar. Una vez que se desarrolla esta sensibilidad, el circuito se activa por la visión de otra persona realizando esos movimientos.

Las neuronas espejo se activan solo mediante la realización de una acción o la visión de alguien realizando tal acción, pero también por sonidos que indican la ocurrencia de una acción familiar. Por ejemplo, Kohler y cols. (2002) encontraron que las neuronas espejo en la corteza prefrontal ventral de los monos se activaron cuando los animales escucharon los sonidos que reconocían, como partir cacahuetes, rasgar una hoja de papel o la caída de un palo. Neuronas individuales —los investigadores las llamaron *neuronas*

neuronas espejo Neuronas localizadas en la corteza premotora ventral y el lóbulo parietal inferior que responder cuando el sujeto realiza un movimiento particular o ve a otro sujeto realizando ese movimiento.

booksmedicos.org

audiovisuales— respondieron a los sonidos de acciones particulares y a la vista de aquellas acciones que se estaban realizando. Es probable que la activación de estas neuronas por estos sonidos familiares recuerde a los animales las acciones que los sonidos representan.

Haslinger y cols. (2005) encontraron que la interacción entre la audición y la visión trabajaba también en la otra dirección. Los investigadores mostraron a pianistas profesionales vídeos sin sonido de una mano tocando el piano o realizando movimientos de los dedos sin propósito alguno sobre las teclas del piano (véase la ***Figura 8.17***). Las pruebas de imagen funcionales mostraron que, cuando los sujetos miraban el piano que se tocaba realmente, el sistema de neuronas espejo y la corteza visual se activaban, como sería de esperar, pero la corteza auditiva también. Es probable que los músicos imaginaran cómo hacer los movimientos intencionados de la mano y los dedos, activando el sistema neuronal espejo, pero que también imaginaran cómo sonaría el piano cuando se presionan las teclas, activando la corteza auditiva.

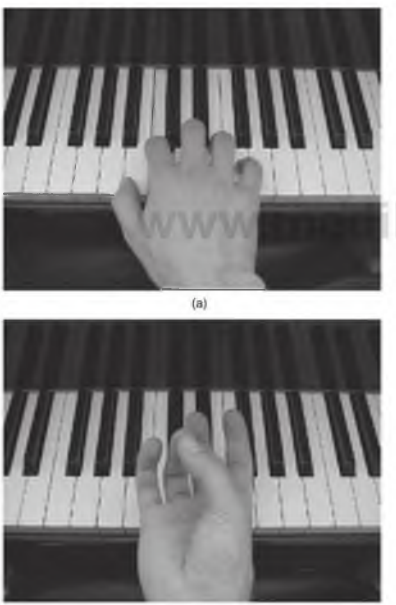


FIGURA 8.17 Neuronas espejo en los músicos
Los vídeos de interpretación pianística, pero no los de movimientos de los dedos sin ningún propósito, activaron el sistema de neuronas espejo y también la corteza auditiva de pianistas profesionales.
(Tomado de Haslinger, B., Erhard, P., Altenmüller, E., et al. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2005, 17, 282-293. Reproducido con autorización.)

Rizzolatti, Fogassi y Gallese (2001) nos indican que el circuito de neuronas espejo nos ayuda a entender las acciones de otros:

> Una acción se entiende cuando su observación hace «resonar» el sistema motor del observador. De modo que cuando observamos una mano agarrando una manzana, se activa en las zonas motoras del observador la misma población de neuronas que controla la ejecución de los movimientos de agarre (...). En otras palabras, entendemos una acción porque la representación motora de esa acción se activa en nuestro encéfalo (p. 661).

Por «resonancia», Rizzolatti y cols. entienden que los circuitos neurales responsables de realizar una acción particular se activan cuando vemos a alguien empezar a realizar esa acción o incluso cuando escuchamos los sonidos característicos producidos por tal acción. La retroalimentación de la activación de estos circuitos da lugar al reconocimiento de la acción.

La siguiente vez que mire atentamente a alguien ejecutando una acción hábil —como lanzar una bola de béisbol, batear, dar una patada a un pelota o saltar una valla—, fíjese si usted no tensa los músculos que utilizaría si estuviera realizando la acción. Es probable que la activación del circuito de neuronas espejo sea responsable de este efecto. Como veremos en el Capítulo 11, también tendemos a copiar las expresiones faciales de emoción que otras personas realizan, y la retroalimentación de hacerlo así tiende a provocar un estado emocional similar en nosotros.

Un estudio de imagen funcional realizado por Iacoboni y cols. (2005) indica que el sistema de las neuronas espejo nos ayuda a comprender las intenciones de otras personas. Los investigadores mostraron a los sujetos videoclips de un brazo y una mano alcanzando y asiendo una taza. Las acciones se mostraron aisladas o en el contexto de objetos preparados para una merienda (taza, tetera, jarra de leche, tarro de azúcar, frasco cerrado de mermelada, plato con galletas y similar), o los mismos objetos después de haberse tomado la merienda (taza, jarra de leche volteada, el plato sin galletas, el tarro de mermelada abierto y similar). El primer contexto hace pensar que la intención de la acción es beber y el segundo que la intención es limpiar. Los investigadores encontraron que mirar la acción de alcanzar la taza

booksmedicos.org

activaba el sistema de neuronas espejo de la corteza premotora ventral, pero hubo pocas diferencias en la activación cuando la acción ocurrió en los dos contextos diferentes. (No hubo diferencias en la activación causada por mirar simplemente los contextos.) Los autores concluyeron que el sistema de neuronas espejo no solo codifica una acción, sino la intención de esa acción (véase la ***Figura 8.18***).

Control del alcance y el agarre

Gran parte de nuestra conducta implica interactuar con objetos de nuestro ambiente. Muchas de estas interacciones implican alcanzar algo y después hacer algo con ello, como cogerlo, moverlo o manipularlo de alguna otra manera. Los investigadores que investigan estas interacciones las clasifican en dos categorías principales: alcance y agarre. Resulta que diferentes mecanismos encefálicos participan en estas dos actividades.

La mayor parte de la acción de alcance está controlada por la visión. Como vimos en el Capítulo 6, la corriente dorsal del sistema visual participa en la determinación de la localización de los objetos y, si están en movimiento, la dirección y la velocidad de su movimiento. No le sorprenderá aprender que las conexiones entre el lóbulo parietal (el punto final de la corriente dorsal de la corteza asociativa visual) y el lóbulo frontal desempeñan funciones cruciales en el alcance. Como vimos en el Capítulo 6, varias regiones de la corteza asociativa visual se nombran en función de los tipos particulares de objetos que percibimos, por ejemplo, la zona facial fusiforme, la zona corporal extraestriada y la zona del lugar parahipocámpico. Una región de la corteza parietal posterior medial se ha denominado **región de alcance parietal.** Connolly, Andersen y Goodale (2003) encontraron que, cuando las personas estaban a punto de hacer un movimiento de señalamiento o alcance hacia una localización particular, esta región se activaba. Es probable que la corteza parietal determine la localización de la diana y aporte información sobre esta localización a los mecanismos motores de la corteza frontal (véase la ***Figura 8.19*** y remítase de nuevo a la ***Figura 8.16***).

Otra región de la corteza parietal posterior, la parte anterior del surco intraparietal **(SIPa),** participa en el control de los movimientos de la mano y los dedos que participan en el agarre del objeto diana. Un estudio de imagen funcional realizado por Frey y cols. (2004) hizo a algunas personas alcanzar objetos de diferentes formas, lo que les exigió diversos movimientos de la mano y de los dedos para sujetarlos. La actividad del encéfalo relacionada directamente con los movimientos de agarre se determinó sustrayendo la actividad producida por el alcance, y tocando simplemente los objetos de la actividad producida por el alcance y agarre de los objetos. La actividad de agarre activó la SIPa (véase la ***Figura 8.20*** y refiérase de nuevo a las ***Figuras 8.16*** y ***8.19***).

Un experimento realizado por Tunik, Frey y Grafton (2005) confirmó la importancia de la SIPa en el agarre. Los investigadores hicieron a los sujetos alcanzar y agarrar un objeto rectangular que se orientó con su medida más larga en una posición vertical u horizontal. En algunos ensayos («ensayos perturbados»),

región de alcance parietal Una región en la corteza parietal posterior medial que desempeña una función crítica en el control de las acciones de señalamiento o alcance con las manos.

FIGURA 8.18 Comprensión de las intenciones
Las fotografías muestran las acciones y los contextos presentados a los sujetos en el experimento realizado por Iacoboni y cols. (2005).
(Tomado de Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., et al. *PLoS Biology*, 2005, 3, e79.)

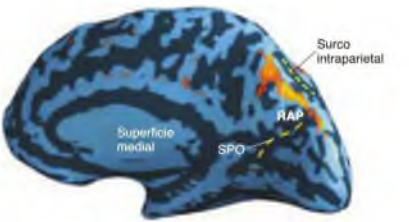


FIGURA 8.19 La región de alcance parietal
Un hemisferio cerebral izquierdo inflado muestra la RMf de activación de la región de alcance parietal (RAP) justo cuando los sujetos están a punto de realizar un movimiento de señalización o de alcance.
SPO = surco parietooccipital.
(Tomado de Connolly, J. D. Andersen, R. A. and Goodale, M. A. *Experimental Brain Research*, 2003, 153, 140-145. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

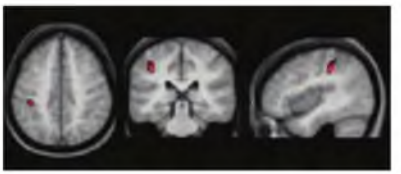


FIGURA 8.20 Activación del surco intraparietal anterior

La activación se produce por los movimientos de agarre realizados mientras se alcanzan objetos con diferentes formas. La actividad provocada por el alcance y el toque simple de los objetos se sustrajo de la actividad provocada por el alcance y el agarre, dejando solo el componente de agarre de la activación de la RMf.

(Tomado de Frey, S. H., Vinton, D., Norlund, R., and Grafton, S. T. *Cognitive Brain Research*, 2005, 23, 397-405. Reproducido con autorización.)

el objeto rotó bruscamente durante los movimientos de alcance de los sujetos, lo que exigió que los sujetos ajustaran la posición de la mano y los dedos antes de alcanzar el objeto. En algunos de estos ensayos perturbados, los investigadores aplicaron una estimulación magnética transcraneal que interrumpió la actividad de la SIPa. Cuando el estímulo de interrupción fue corto después de la rotación del objeto, se eliminó la capacidad de los sujetos de cambiar con precisión la postura de agarre. La estimulación de la zona de la mano de la corteza motora primaria u otras partes del lóbulo parietal no tuvo ningún efecto.

La información visual que llega a la SIPa viene, por supuesto, de la corriente dorsal del sistema visual. En un estudio de imagen funcional realizado por Shmuelof y Zohary (2005), los sujetos vieron vídeos cortos de una mano alcanzando varios objetos. En ocasiones, la mano aparecía en el campo visual izquierdo y el objeto aparecía en el campo visual derecho; en ocasiones, las localizaciones de la mano y el objeto se invertían (los sujetos centraban su mirada en un punto de fijación localizado entre la mano y el objeto). Este procedimiento traduce que, en un ensayo particular, la información visual sobre un objeto se transmitía a un lado del encéfalo y que la información visual sobre una mano conformada para agarrar el objeto se transmitía al otro lado del encéfalo. El análisis de la activación encefálica mostró que la información sobre la naturaleza del objeto activaba la corriente ventral («qué») del sistema visual y la información sobre la forma de la mano activaba la SIPa, que forma parte de la corriente dorsal («dónde»). Los resultados señalan que la SIPa participa en el reconocimiento de los movimientos de agarre, así como en su ejecución.

Deficiencias de los movimientos aprendidos: las apraxias

La lesión de la corteza frontal o parietal en el lado izquierdo del encéfalo puede producir una categoría de deficiencias llamada **apraxia.** El término significa literalmente «sin acción», pero la apraxia difiere de la parálisis o la debilidad que ocurren cuando se dañan estructuras motoras como la circunvolución precentral, los ganglios basales, el tronco del encéfalo o la médula espinal. *Apraxia* se refiere a la incapacidad de imitar movimientos o producirlos en respuesta a instrucciones verbales, o a la incapacidad de demostrar los movimientos que se harían usando una herramienta o utensilio familiar (Leiguarda y Marsden, 2000). Los estudios neuropsicológicos de las apraxias han proporcionado información sobre la forma en que las acciones aprendidas se organizan e inician.

Hay cuatro tipos principales de apraxia, dos de las cuales expondré en este capítulo. La *apraxia de extremidad* se refiere a los problemas con los movimientos de los brazos, las manos y los dedos. La *apraxia oral* se refiere a los problemas con los movimientos de los músculos usados en el habla. La *agrafia apráxica* se refiere a un tipo particular de deficiencia en la escritura. La *apraxia constructiva* se refiere a la dificultad para dibujar o construir objetos. Debido a su relación con el lenguaje, describiré la apraxia oral y las diversas formas de agrafia en el Capítulo 14.

APRAXIA DE EXTREMIDAD

La apraxia de extremidad se caracteriza por el movimiento de la parte equivocada de la extremidad, el movimiento incorrecto de la parte correcta o los movimientos correctos, pero en la secuencia incorrecta. Se evalúa pidiendo a los pacientes que realicen movimientos —por ejemplo, imitando gestos realizados con la mano por el explorador—. Los movimientos más difíciles consisten en actos particulares pantomímicos sin la presencia de los objetos con que se realizan normalmente. Por ejemplo, el explorador podría decir al paciente, «Piense que tiene una llave en la mano y abra una puerta con ella». En respuesta, un paciente con apraxia de extremidad podría mover la muñeca de delante atrás en lugar de rotarla o podría rotar primero la muñeca y entonces pretender introducir la llave. O, si se le pide que piense que se está cepillando los dientes, un paciente podría utilizar el dedo como si fuera un cepillo en lugar de pretender coger uno con la mano.

Para realizar acciones ante órdenes verbales sin tener un objeto real que manipular, una persona debe

apraxia Dificultad para realizar movimientos intencionados, sin parálisis ni debilidad muscular.

booksmedicos.org

comprender la orden y ser capaz de imaginar el artículo que falta, así como hacer los movimientos adecuados; por lo tanto, estas órdenes son las más difíciles de llevar a cabo. Algo más sencillas son las tareas en las que hay que imitar acciones realizadas por el experimentador. A veces, un paciente que no puede imitar el uso de una llave puede copiar los movimientos de la mano del explorador. Las tareas más sencillas consisten en el uso real de objetos. Por ejemplo, el explorador podría dar al paciente una llave de una puerta y pedirle que demostrara su uso. Si la lesión encefálica imposibilita al paciente entender el habla, entonces el explorador no puede evaluar la capacidad de realizar acciones ante órdenes verbales. En este caso, el explorador solo puede medir la capacidad del paciente de iniciar los movimientos o de usar objetos reales (véase una revisión en Heilman, Rothi y Kertesz, 1983).

¿Por qué la lesión del hemisferio parietal izquierdo, pero no habitualmente del derecho, provoca una apraxia de las dos manos? La respuesta parece ser que el hemisferio derecho participa en el espacio extrapersonal y el izquierdo en el propio cuerpo. Un estudio de imagen funcional realizado por Chaminade, Meltzoff y Decety (2005) apoya esta explicación. Los investigadores pidieron a los sujetos que miraran a otra persona que realizaba gestos con la mano y el brazo, y que imitaran los gestos o hicieran otros diferentes con el mismo brazo o con el otro brazo. En función de la actividad observada en las RMf, los autores concluyeron que las regiones posteriores del hemisferio derecho seguían los movimientos del modelo en el espacio, mientras que el lóbulo parietal izquierdo organizaba los movimientos que se harían en respuesta.

Aunque los lóbulos frontal y parietal participan en la imitación de los gestos de la mano realizados por otras personas, la corteza frontal parece desempeñar una función más importante en el reconocimiento del significado de estos gestos. Pazzaglia y cols. (2008) estudiaron pacientes con apraxia de extremidad causada por la lesión de los lóbulos frontal o parietal izquierdos. Estudiaron el reconocimiento por parte de los pacientes de los gestos de la mano, haciéndoles ver videoclips en los que una persona realizaba los gestos de la forma correcta o incorrecta. Por ejemplo, los gestos incorrectos eran tocar una escoba como si fuera una guitarra o pretender hacer autoestop extendiendo el meñique en lugar del pulgar. Los pacientes apráxicos con una lesión de la circunvolución frontal inferior, pero no de la corteza parietal, mostraron deficiencias en la comprensión de los gestos (véase la ***Figura 8.21***).

APRAXIA CONSTRUCTIVA

La **apraxia constructiva** se debe a lesiones del hemisferio derecho, en particular del lóbulo parietal derecho. Las personas con este trastorno no tienen dificultades

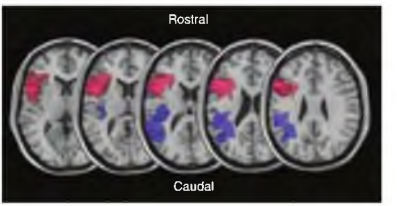


FIGURA 8.21 Lesiones que producen una apraxia de extremidad

Las lesiones del hemisferio izquierdo en los lóbulos frontal y parietal producen una apraxia de extremidad. Las lesiones en las regiones rojas interfieren con la capacidad de los pacientes de comprender los gestos realizados por otras personas.

(Tomado de Pazzaglia, M., Smania, N., Corato, E., and Aglioti, S. M. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 3030-3041. Reproducido con autorización.)

para realizar la mayoría de los tipos de movimientos aprendidos con las manos y los brazos. No tienen problemas a la hora de utilizar objetos adecuadamente, imitando su uso o pretendiendo usarlos. Sin embargo, tienen problemas para dibujar cuadros o ensamblar objetos a partir de elementos, como bloques de construcción de juguete.

La deficiencia primaria en la apraxia constructiva parece afectar a la capacidad de percibir e imaginar relaciones geométricas. Debido a esta deficiencia, una persona no puede hacer un dibujo de, digamos, un cubo, porque no puede imaginar las líneas y ángulos que lo componen, no porque no pueda controlar los movimientos del brazo y de la mano (véase la ***Figura 8.22***). Además de ser incapaz de dibujar con precisión, una persona con apraxia constructiva tiene siempre problemas con otras tareas que impliquen la percepción espacial, como seguir un mapa.

Los ganglios basales

ANATOMÍA Y FUNCIÓN

Los ganglios basales constituyen un componente importante del sistema motor. Sabemos que son importantes, porque su destrucción por una enfermedad o lesión causa deficiencias motoras graves. Los núcleos motores de los ganglios basales son el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. Los ganglios basales reciben la mayoría de su información de todas las regiones de la

apraxia constructiva Dificultad para trazar dibujos o diagramas o para realizar construcciones geométricas con bloques o cilindros; causada por una lesión en el lóbulo parietal derecho.

booksmedicos.org

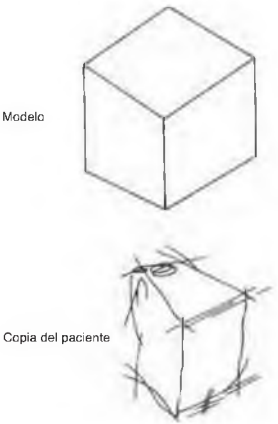


FIGURA 8.22 Apraxia constructiva

Un intento de copiar un cubo en un paciente con apraxia constructiva causada por una lesión del lóbulo parietal derecho.

(Tomado de *Fundamentals of Human Neuropsychology*, by B. Kolb y I. Q. Whishaw. W. H. Freeman y Company. Copyright © 1980. Reproducido con autorización.)

corteza cerebral (pero, especialmente, de la corteza motora primaria y de la corteza somatosensitiva primaria) y de la sustancia negra. Envían su información, sobre todo, a dos lugares: la corteza motora primaria, la zona motora complementaria y la corteza premotora (a través del tálamo), y los núcleos motores del tronco del encéfalo que contribuyen a las vías ventromediales. A través de estas conexiones, los ganglios basales influyen en los movimientos que están bajo el control de la corteza motora primaria y ejercen cierto control directo sobre el sistema ventromedial.

La Figura 8.23a ilustra los componentes de los ganglios basales: el **núcleo caudado,** el **putamen** y el **globo pálido.** También muestra algunos núcleos asociados a los ganglios basales: el **núcleo anterior ventral** y el **núcleo ventrolateral** del tálamo, el **núcleo subtalámico** y la sustancia negra del mesencéfalo ventral (véase la *Figura 8.23a*).

La Figura 8.23b muestra algunas de las conexiones más importantes de los ganglios basales y ayuda a explicar las funciones que estas estructuras desempeñan en el control del movimiento. Para mayor claridad, esta figura suprime muchas conexiones, incluidos los impulsos que van a la sustancia negra desde los ganglios basales y otras estructuras. Echemos primero un vistazo rápido al asa formada entre la corteza y los ganglios basales. Las cortezas frontal, parietal y temporal envían axones al núcleo caudado y al putamen, que después se conectan con el globo pálido. El globo pálido envía información de nuevo a la corteza motora a través de los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo, lo que completa el asa. De este modo, los ganglios basales pueden vigilar la información somatosensitiva y están informados de los movimientos que está planeando y ejecutando la corteza motora. Usando esta información (y otras informaciones que reciben de otras partes del encéfalo), pueden entonces influir en los movimientos controlados por la corteza motora. A través de este circuito, la información se representa de forma somatotópica. Es decir, las proyecciones de las neuronas de la corteza motora que provocan los movimientos en partes particulares del cuerpo se proyectan en partes particulares del putamen, y esta segregación se mantiene a lo largo de toda la vía de vuelta a la corteza motora (véase la *Figura 8.23b*). Otros impulsos importantes que llegan a los ganglios basales proceden de la sustancia negra del mesencéfalo. En el Capítulo 4 vimos que la degeneración del haz nigroestriado, la vía dopaminérgica procedente de la sustancia negra que va hasta el núcleo caudado y el putamen (el *neoestriado*) produce la enfermedad de Parkinson. (Diré algo más sobre los circuitos neurales implicados en este trastorno en la siguiente subsección.) (Mire de nuevo la *Figura 8.23b*.)

Consideremos ahora algunas de las complejidades del asa cortical-ganglios basales. Los nexos en el asa están compuestos de neuronas excitadoras (secretoras de glutamato) y de neuronas inhibidoras (secretoras de GABA). El núcleo caudado y el putamen reciben impulsos excitadores de la corteza cerebral. Envían axones inhibidores a las divisiones externa e interna del globo pálido (GP_e y GP_i, respectivamente). El núcleo subtalámico también recibe impulsos excitadores de la corteza

▷ **núcleo caudado** Un núcleo telencefálico, uno de los núcleos receptivos de impulsos de los ganglios basales; implicado en el control del movimiento voluntario.

▷ **putamen** Un núcleo telencefálico; uno de los núcleos receptivos de impulsos de los ganglios basales; implicado en el control del movimiento voluntario.

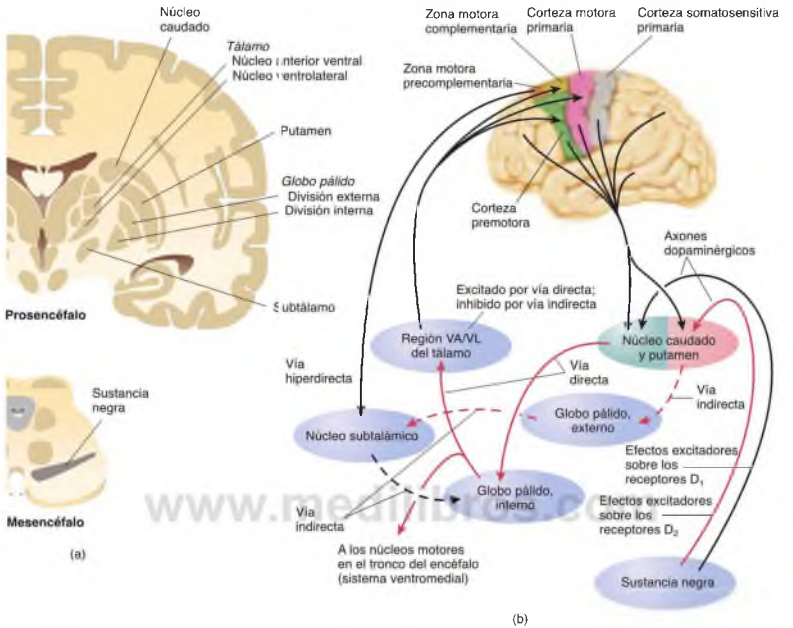
▷ **globo pálido** Un núcleo telencefálico; el núcleo primario receptivo de impulsos de los ganglios basales; implicado en el control del movimiento voluntario.

▷ **núcleo anterior ventral (del tálamo)** Un núcleo talámico que recibe proyecciones desde los ganglios basales y envía proyecciones a la corteza motora.

▷ **núcleo ventrolateral (del tálamo)** Un núcleo talámico que recibe proyecciones de los ganglios basales y envía proyecciones a la corteza motora.

▷ **núcleo subtalámico** Un núcleo localizado ventral al tálamo, una parte importante del sistema motor subcortical que comprende los ganglios basales; una diana de la estimulación profunda del encéfalo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

booksmedicos.org



www.medilibros.com

FIGURA 8.23 Ganglios basales

(a) Las localizaciones de los componentes de los ganglios basales y de las estructuras asociadas. (b) Las principales conexiones de los ganglios basales y de las estructuras asociadas. Las conexiones excitadoras se muestran en líneas negras; las conexiones inhibidores se muestran como líneas rojas. La vía directa se indica mediante flechas con líneas continuas. La vía indirecta se indica mediante flechas con líneas discontinuas. La vía hiperdirecta se indica mediante flechas con líneas en forma de punteado. Muchas conexiones, como las procedentes de la sustancia negra, se omiten para una mayor claridad.

cerebral, y envía impulsos excitadores al GP_i. La vía mostrada en líneas sólidas que incluye el GP_i se conoce como **vía directa.** Las neuronas del GP_i envían axones inhibidores a las regiones ventral anterior y ventrolateral del tálamo (VA/VL del tálamo), que envían proyecciones excitadoras a la corteza motora. El efecto neto del asa es excitador, porque contiene dos nexos inhibidores. Cada nexo inhibidor (flecha roja) revierte el signo del impulso que va a ese nexo. De este modo, los impulsos excitadores que van al núcleo caudado y al putamen hacen que estas estructuras *inhiban* a las neuronas en el GP_i. Esta inhibición *elimina* el efecto inhibidor de las conexiones entre el GP_i en las regiones VA/VL del tálamo; en otras palabras, las neuronas de la región VA/VL del tálamo se excitan. Esta excitación pasa a la corteza motora, donde facilita los movimientos (mire de nuevo la ***Figura 8.23b***).

La vía mostrada en línea discontinua, que comprende el GP_e, se conoce como **vía indirecta.** Las neuronas en el

▷ **vía directa (en los ganglios basales)** La vía que comprende el núcleo caudado y el putamen, la división interna del globo pálido y los núcleos ventral anterior/ventrolateral talámicos; tiene un efecto excitador sobre el movimiento.

▷ **vía indirecta (en los ganglios basales)** La vía que comprende el núcleo caudado y el putamen, la división externa del globo pálido, el núcleo subtalámico, la división interna del globo pálido y los núcleos ventral anterior/ventrolateral talámicos; tiene un efecto inhibidor sobre el movimiento.

booksmedicos.org

GP_e envían impulsos al núcleo subtalámico, que envía impulsos excitadores al GP_i. A partir de aquí, el circuito es idéntico al que acabamos de examinar, excepto en que el último efecto de esta asa sobre el tálamo y la corteza frontal es *inhibidor*. El globo pálido también envía axones a varios núcleos motores en el tronco del encéfalo que contribuyen al sistema ventromedial. El efecto de esta vía es inhibir la corteza motora (mire de nuevo la ***Figura 8.23b***).

Una tercera vía se conoce como **vía hiperdirecta.** Las neuronas de la pre-ZMC envían impulsos excitadores al núcleo subtalámico, que envía impulsos excitadores al GP_i. Como acabamos de ver, el GP_i tiene un efecto inhibidor sobre la corteza motora, de modo que la vía hiperdirecta inhibe los movimientos. Las funciones generales de las vías directa e indirecta se conocen desde hace tiempo. Sin embargo, la vía hiperdirecta se ha reconocido de forma mucho más reciente (Nambu, Tokuno y Takada, 2000; Gerfen, 2000). Esta vía elude al núcleo caudado y al putamen, y así inhibe el movimiento con un retraso mucho más corto que la vía indirecta. La mayoría de los investigadores creen que esta vía interviene en la evitación o detención rápida de los movimientos que inicia la vía directa (Nachev, Kennard y Husain, 2008; Nambu, 2008). Por ejemplo, suponga que está haciendo ejercicio corriendo por una calle de una ciudad. A medida que se acerca a un cruce, ve que la luz del semáforo está roja, de modo que deja de correr. La vía indirecta interviene en la inhibición de la carrera (quizás no completamente, quizás usted trota sobre el mismo sitio mientras espera que cambie la luz). La luz se torna verde y esta señal de paso se refleja en un aumento de la actividad de la vía directa. Se inclina hacia delante y levanta un pie para empezar a correr de nuevo. De repente oye el rugido de un coche acelerando inmediatamente a su izquierda. Se detiene rápidamente y, antes de que pueda girar la cabeza para ver la fuente del ruido, un coche que acaba de saltarse la luz roja pasa delante de usted. La actividad de su vía hiperdirecta le acaba de salvar la vida.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ahora que entiende los papeles desempeñados por las tres asas cortical-ganglios basales, puede comprender los síntomas y el tratamiento de dos importantes trastornos neurológicos: la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson son la rigidez muscular, la lentitud del movimiento, un temblor de reposo y la inestabilidad postural. Por ejemplo, una vez que una persona con una enfermedad de Parkinson se sienta, le es difícil levantarse. Una vez que la persona empieza a caminar, le es difícil detenerse. De este modo, una persona con enfermedad de Parkinson no puede caminar fácilmente a un lado y otro de una habitación. El alcance de un objeto puede ser preciso, pero el movimiento suele empezar solo tras un retraso considerable y los componentes individuales del movimiento (una serie de movimientos del tronco, el brazo, la mano y los dedos) están mal coordinados (Poizner y cols., 2000). La escritura es lenta y trabajosa y, a medida que progresa, las letras se hacen cada vez más pequeñas. Los movimientos posturales están afectados. Una persona normal que se tropieza estando de pie se mueve rápidamente para recuperar el equilibrio —por ejemplo, dando un paso en la dirección de la inminente caída o avanzando los brazos para agarrarse a un mueble—. Sin embargo, una persona con una enfermedad de Parkinson no puede hacerlo y se cae. Es incluso improbable que una persona con esta enfermedad extienda los brazos para amortiguar la caída.

Muchos de los síntomas que acabo de describir pueden explicarse como una deficiencia de las respuestas habituales automáticas (Redgrave y cols., 2010). Como veremos en el Capítulo 13, los ganglios basales desempeñan un papel esencial en el aprendizaje y ejecución de las acciones automáticas, a diferencia de las acciones deliberadas. Por ejemplo, aprender una acción compleja, como conducir un coche, requiere acciones deliberadas reflexivas. Alguien que conduce un coche por primera vez tendrá que concentrarse en lo que está haciendo y encontrará que las exigencias de esa tarea dificultan mucho llevar una conversación. Sin embargo, las acciones de un conductor experimentado son mucho más automáticas, lo que libera algunos recursos del encéfalo para dedicarlos a una conversación o a pensar en los planes del día. La interrupción de las funciones normales de los ganglios basales se traduce en que las personas con enfermedad de Parkinson tienen dificultades para realizar tareas automáticamente. A medida que la enfermedad progresa, deben «pensar despacio» las acciones que antes eran automáticas, lo que significa que las acciones se hacen más lentas y su cumplimiento exige más recursos encefálicos.

La enfermedad de Parkinson también produce un temblor en reposo —movimientos vibratorios de los brazos y las manos que disminuyen algo cuando el sujeto realiza un movimiento intencionado—. El temblor se acompaña de rigidez; las articulaciones se muestran rígidas. Sin embargo, el temblor y la rigidez no son la causa de los movimientos lentos. De hecho, algunos pacientes con enfermedad de Parkinson muestran una lentitud extrema de los movimientos, pero nulo o escaso temblor.

▷ **vía hiperdirecta** Una vía excitadora procedente de la pre-ZMC que va hasta el núcleo subtalámico e incrementa la actividad del GPi y parece intervenir en la evitación o detención rápida de los movimientos que está iniciando la vía directa.

booksmedicos.org

Mire de nuevo la Figura 8.23(b) para ver por qué la lesión del haz nigroestriado enlentece los movimientos y rompe los ajustes posturales. Los movimientos normales exigen un equilibrio adecuado entre las vías directa (excitadora) e indirecta (inhibidora). El núcleo caudado y el putamen constan de dos zonas diferentes, y ambas reciben impulsos de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Una de estas zonas contiene receptores para la dopamina D_1, que produce efectos excitadores. Las neuronas de esta zona envían sus axones al GP_i. Las neuronas de la otra zona contienen receptores D_2, que producen efectos inhibidores. Estas neuronas envían sus axones al GP_e (mire de nuevo la ***Figura 8.23b***). El primero de estos circuitos, que empieza con la flecha negra en la sustancia negra, va a través de dos sinapsis inhibidoras (flechas rojas) antes de alcanzar las regiones VA/VL del tálamo; de este modo, este circuito tiene un efecto excitador sobre la acción. El segundo de estos circuitos empieza con un impulso inhibidor hacia el núcleo caudado y el putamen, pero va a través de *cuatro* sinapsis inhibidoras en la siguiente vía: sustancia negra → caudado/putamen → GP_e → núcleo subtalámico → GP_i → región VA/VL del tálamo. De este modo, el efecto de esta vía es, además, excitador; así, los impulsos dopaminérgicos que van al núcleo caudado y al putamen facilitan los movimientos. Observe que el GP_i también envía axones al sistema ventromedial. Una reducción de esta salida inhibidora es responsable, probablemente, de la rigidez muscular y del mal control de la postura que se observa en la enfermedad de Parkinson (mire de nuevo la ***Figura 8.23b***).

Como vimos en el Capítulo 4, el tratamiento estándar de la enfermedad de Parkinson es la L-DOPA, el precursor de la dopamina. Cuando hay una cantidad elevada de L-DOPA, las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas que quedan en un paciente con enfermedad de Parkinson producirán y liberarán más dopamina. Pero esta compensación produce a menudo *discinesias* y *distonías* —movimientos y posturas involuntarios que se deben, probablemente, a la excesiva estimulación de los receptores para la dopamina que hay en los ganglios basales—. Además, la L-DOPA no actúa de forma indefinida; finalmente, el número de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas declina hasta una cifra tan baja que los síntomas empeoran. Algunos pacientes —especialmente aquellos cuyos síntomas empezaron cuando eran relativamente jóvenes— quedan al final encamados, sin apenas poder moverse.

En los últimos años, los médicos han trabajado en el desarrollo de nuevas formas de tratar la enfermedad de Parkinson, incluidas la cirugía estereotáxica y la implantación de electrodos estimuladores en varias regiones de los ganglios basales. Además, se han llevado a cabo muchas investigaciones para descubrir las causas de la enfermedad. Las describiré en el Capítulo 15.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Otra enfermedad de los ganglios basales, la **enfermedad de Huntington,** se debe a la degeneración del núcleo caudado y del putamen, especialmente de las neuronas GABAérgicas y acetilcolinérgicas (véase la ***Figura 8.24***). Mientras que la enfermedad de Parkinson da lugar a una pobreza de movimientos, la enfermedad de Huntington, antes llamada *corea de Huntington,* provoca otros incontrolables, especialmente sacudidas de las extremidades. (El término *corea* deriva del griego *khoros,* que significa «danza».) Los movimientos de la enfermedad de Huntington parecen fragmentos de movimientos intencionados, pero se producen de modo involuntario. Esta enfermedad es progresiva y, finalmente, produce la muerte.

Los síntomas de la enfermedad de Huntington suelen empezar en la cuarta o quinta década del paciente, pero pueden empezar a veces a principios de la tercera. Los primeros signos de degeneración neural se producen en el núcleo caudado y el putamen —en concreto, en las neuronas inhibidoras espinosas de tamaño mediano cuyos axones viajan hasta la división externa del globo pálido—. La pérdida de la inhibición proporcionada por estas neuronas secretoras de GABA aumenta la actividad del GP_e, lo que inhibe al núcleo subtalámico. Como consecuencia de ello, el nivel de actividad del GP_i disminuye y se producen movimientos excesivos (mire de nuevo la ***Figura 8.23b***). A medida que la enfermedad progresa, el núcleo caudado y el putamen degeneran hasta que casi todas sus neuronas desaparecen. El paciente muere de las complicaciones de la inmovilidad. Lamentablemente, no hay en la actualidad ningún tratamiento eficaz para este trastorno.

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario, causado por un gen dominante situado en el cromosoma 4. De hecho, el gen se ha localizado y su defecto se ha identificado como una secuencia repetida de bases que codifican el aminoácido glutamina (Collaborative Research Group, 1993). Esta secuencia repetida hace que el producto génico —una proteína llamada *huntingtina*— contenga una secuencia alargada de glutaminas. Las secuencias largas de glutamina se asocian a pacientes cuyos síntomas comenzaron a una edad temprana, lo que indica con fuerza que esta porción anómala de la molécula huntingtina es responsable de la enfermedad. La investigación sobre el papel que la huntingtina anómala desempeña en la muerte de las neuronas de los ganglios basales se describirá en el Capítulo 15.

enfermedad de Huntington Un trastorno mortal hereditario que provoca una degeneración del núcleo caudado y del putamen; caracterizado por sacudidas incontrolables, movimientos de torsión y demencia.

booksmedicos.org

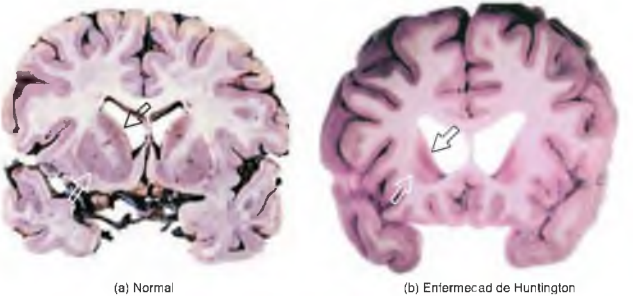


FIGURA 8.24 Enfermedad de Huntington

(a) Un corte a través de un encéfalo humano normal que muestra el aspecto normal de los núcleos caudados y del putamen (puntas de flecha) y los ventrículos laterales. (b) Un corte a través del encéfalo de una persona que tenía una enfermedad de Huntington. Las puntas de flecha indican la localización de los núcleos caudados y del putamen, que están muy degenerados. Como consecuencia de la degeneración, los ventrículos laterales (espacios abiertos en la mitad del corte) han aumentado de tamaño.

(Por cortesía de Harvard Medical School/Betty G. Martindale and Anthony D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

El cerebelo

El cerebelo es una parte importante del sistema motor. Contiene unos 50.000 millones de neuronas, comparadas con las aproximadamente 22.000 millones de neuronas de la corteza cerebral. Sus impulsos se proyectan en todas las estructuras motoras importantes del encéfalo. Cuando se daña, los movimientos de las personas presentan sacudidas, se hacen erráticos y pierden su coordinación. El cerebelo consta de dos hemisferios que contienen varios núcleos profundos por debajo de la corteza cerebelosa arrugada y plegada. De este modo, el cerebelo se parece a un cerebro en miniatura. La parte medial del cerebelo es más antigua en la filogenia que la parte lateral y participa en el control del sistema ventromedial. El **lóbulo floculonodular**, localizado en el extremo caudal del cerebelo, recibe impulsos del sistema vestibular y proyecta axones en el núcleo vestibular. No le sorprenderá saber que este sistema participa en los reflejos posturales (véanse las líneas verdes en la ***Figura 8.25***). El **vermis** («gusano»), localizado en la línea media, recibe información auditiva y visual del techo e información cutánea y cinestésica de la médula espinal. Envía sus impulsos al **núcleo fastigial** (uno del grupo de núcleos cerebelosos profundos). Las neuronas del núcleo fastigial envían axones al núcleo vestibular y a los núcleos motores que hay en la formación reticular. De este modo, estas neuronas influyen en la acción por medio de las vías vestibuloespinal y reticuloespinal, dos de las tres vías ventromediales (véanse las líneas azules en la ***Figura 8.25***).

El resto de la corteza cerebelosa recibe la mayor parte de la información de la corteza cerebral, incluidas la corteza motora primaria y la corteza asociativa. Esta información se envía a la corteza cerebelosa a través del núcleo reticular tegmentario pontino. La zona intermedia de la corteza cerebelosa se proyecta en los **núcleos interpuestos,** que, a su vez, se proyectan en el núcleo rojo. De este modo, la zona intermedia influye en el control del sistema rubroespinal sobre los movimientos de los brazos y las piernas. Los núcleos interpuestos también envían señales al núcleo talámico ventrolateral, que se proyecta en la corteza motora (véanse las líneas rojas en la ***Figura 8.25***).

La zona lateral del cerebelo participa en el control de los movimientos independientes de la extremidad, especialmente de los movimientos rápidos y diestros. Tales movimientos los inician neuronas de la corteza asociativa frontal, que controlan neuronas en la corteza motora primaria. Pero, aunque la corteza frontal

▷ **lóbulo floculonodular** Una región del cerebelo; implicada en el control de los reflejos posturales.

▷ **vermis** La porción del cerebelo localizada en la línea media; recibe información somatosensitiva y ayuda a controlar las vías vestibuloespinal y reticuloespinal a través de sus conexiones con el núcleo fastigial.

▷ **núcleo fastigial** Un núcleo cerebeloso profundo; implicado en el control del movimiento por las vías reticuloespinal y vestibuloespinal.

▷ **núcleos interpuestos** Un grupo de núcleos cerebelosos; implicados en el control del sistema rubroespinal.

www.medilibros.com

booksmedicos.org

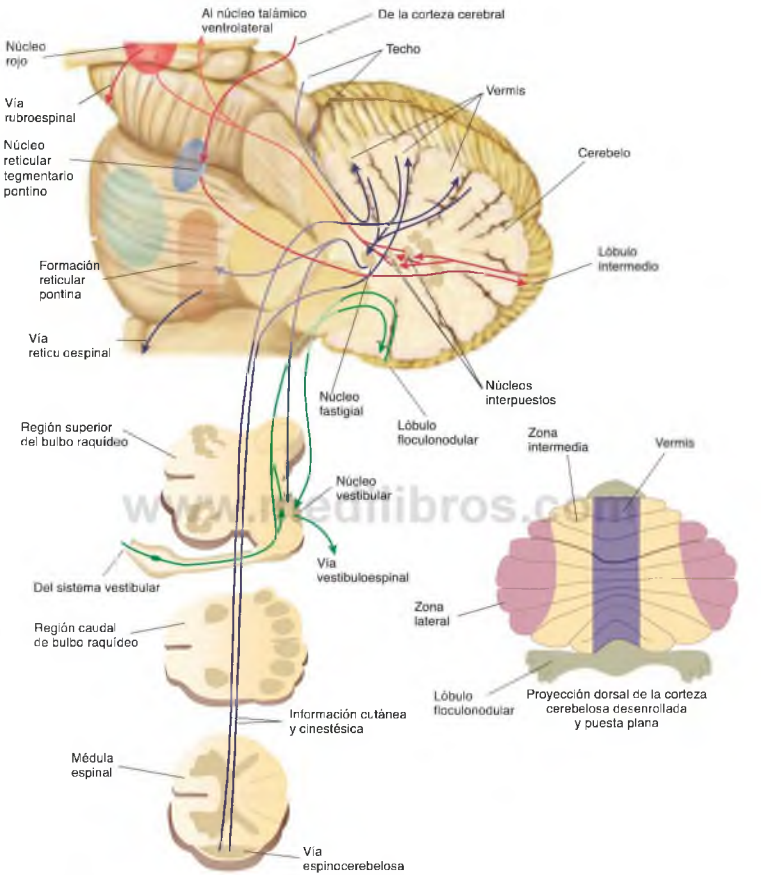


FIGURA 8.25 Impulsos que salen y entran al cerebelo

La figura muestra los impulsos que entran y salen de tres sistemas: el lóbulo floculonodular (líneas verdes), el vermis (líneas azules) y la zona intermedia de la corteza cerebelosa (líneas rojas).

puede planificar e iniciar los movimientos, no contiene el circuito neural necesario para calcular secuencias complejas y cercanas en el tiempo de las contracciones musculares que se necesitan para unos movimientos rápidos y diestros. Esta tarea recae en la zona lateral del cerebelo.

La corteza asociativa frontal y la corteza motora primaria envían información sobre los movimientos

booksmedicos.org

pretendidos a la zona lateral del cerebelo a través del **núcleo pontino.** La zona lateral también recibe información del sistema somatosensitivo, que informa sobre la posición e intensidad actuales del movimiento de las extremidades —información que es necesaria para calcular los detalles de un movimiento—. Cuando el cerebelo recibe información de que la corteza motora ha empezado un movimiento, calcula la contribución que varios músculos tendrán que hacer para realizar ese movimiento. Los resultados de este cálculo se envían al **núcleo dentado,** otro de los núcleos cerebelosos profundos. Las neuronas del núcleo dentado pasan la información al tálamo ventrolateral, que se proyecta en la corteza motora primaria. La proyección de la región ventrolateral del tálamo a la corteza motora primaria capacita al cerebelo para que modifique el movimiento activo que inició la corteza frontal. La zona lateral del cerebelo también envía eferentes al núcleo rojo (de nuevo, la vía del núcleo dentado); de este modo, ayuda también a controlar los movimientos independientes de la extremidad a través de este sistema (véase la ***Figura 8.26***).

En los seres humanos, las lesiones de diferentes regiones del cerebelo producen diferentes síntomas. La lesión del lóbulo floculonodular o del vermis causa trastornos en la postura y el equilibrio. La lesión de la zona intermedia produce deficiencias en los movimientos controlados por el sistema rubroespinal; el principal síntoma de esta lesión es la rigidez de las extremidades. La lesión de la zona lateral causa debilidad y *descomposición del movimiento.* Por ejemplo, una persona con este tipo de lesión que intente llevarse la mano a la boca realizará movimientos separados con las articulaciones del hombro, el codo y la muñeca, en lugar de realizar movimientos suaves simultáneos.

Las lesiones de la zona lateral de la corteza cerebelosa también parecen deteriorar la secuencia temporal de los movimientos *balísticos* rápidos. Los movimientos balísticos (literalmente, «lanzamiento») se producen con demasiada rapidez como para que se modifiquen por retroalimentación. La secuencia de movimientos musculares debe programarse entonces previamente, y cada músculo debe activarse en los momentos adecuados. Podría intentar realizar esta prueba neurológica frecuente: haga que un amigo le coloque el dedo delante de la cara, a unos tres cuartos de la longitud de un brazo. Mientras su amigo mueve lentamente el dedo a modo de una diana móvil, toque su nariz y el dedo de su amigo con la mayor rapidez que pueda. Si su cerebelo es normal, podrá tocarse con éxito la nariz y el dedo de su amigo sin demasiados problemas. Las personas con una lesión cerebelosa lateral tienen gran dificultad para hacerlo; tienden a no tocar la mano del explorador y a tocarse a sí mismos el ojo (a menudo me pregunto por qué los neurólogos no adoptan una prueba menos peligrosa).

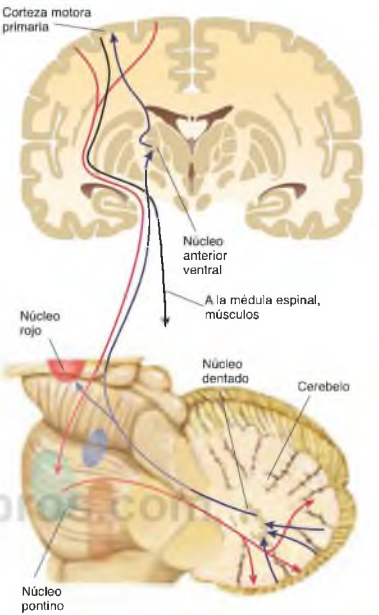


FIGURA 8.26 Impulsos que salen y entran en la zona lateral de la corteza cerebelosa

La zona lateral recibe información sobre movimientos inminentes de los lóbulos frontales, y ayuda a suavizar e integrar los movimientos por medio de sus conexiones con la corteza motora primaria y el núcleo rojo por medio del núcleo dentado y la región ventral del tálamo.

Cuando realizamos movimientos rápidos y dirigidos, no podemos apoyarnos en la retroalimentación para detener el movimiento en el momento en que alcanzamos el objetivo. En el momento en que percibimos que nuestro dedo ha alcanzado el lugar apropiado, es demasiado tarde para detener el movimiento y sobrepasaremos el objetivo si intentamos detenernos. En lugar de apoyarnos en la retroalimentación, el movimiento

▷ **núcleo pontino** Un gran núcleo de la protuberancia que sirve de fuente importante de impulsos para el cerebelo.
▷ **núcleo dentado** Un núcleo cerebeloso profundo; implicado en el control de los movimientos rápidos y hábiles por los sistemas corticoespinal y rubroespinal.

booksmedicos.org

parece cronometrado. Calculamos la distancia entre nuestra mano y el objetivo, y nuestro cerebelo calcula la cantidad de tiempo que los músculos tendrán que estar activados. Después de transcurrido el tiempo adecuado, el cerebelo vuelve brevemente sobre los músculos antagonistas para detener el movimiento. De hecho, Kornhuber (1974) señaló que una de las principales funciones del cerebelo es cronometrar la duración de los movimientos rápidos. Es obvio que el aprendizaje debe intervenir en el control de tales movimientos.

Timmann, Watts y Hore (1999) publicaron un ejemplo interesante del papel que el cerebelo desempeña en la coordinación de las secuencias de las contracciones musculares. Cuando se lanza una bola a un objetivo mediante un lanzamiento por encima del hombro, una persona eleva la mano por encima del hombro, rota el brazo hacia delante y entonces suelta la bola extendiendo los dedos —separándolos—. El momento de soltar la bola es crucial: demasiado pronto y la bola irá demasiado alta, demasiado tarde y la bola irá demasiado baja. Los investigadores encontraron que los sujetos normales soltaban la bola dentro de una ventana de 11 ms el 95 % de las veces. Los pacientes con lesiones cerebelosas lo hicieron cinco veces peor: su ventana fue de 55 ms.

También parece que el cerebelo integra *secuencias* sucesivas de movimientos que deben realizarse uno detrás del otro. Por ejemplo, Holmes (1939) publicó que uno de sus pacientes dijo: «Los movimientos de mi brazo izquierdo los realizo de forma inconsciente, pero tengo que pensar todos los movimientos del derecho [afectado]. Llego a un punto muerto en el giro y tengo que pensar antes de empezar de nuevo». Thach (1978) obtuvo pruebas experimentales que corroboran esta función. Encontró que muchas neuronas de los núcleos dentados (que reciben señales de la zona lateral de la corteza cerebelosa) mostraban patrones de respuesta que predecían el *siguiente* movimiento en una secuencia en lugar del que estaba teniendo lugar en ese momento. Es probable que el cerebelo estuviera planificando estos movimientos.

El Dr. S., un catedrático de neurología de la facultad de medicina, se puso de pie sobre la tarima cuando presentó un caso a un grupo de médicos y estudiantes. Exponía los síntomas y posibles causas de la degeneración del tronco del encéfalo y del cerebelo. «Ahora me gustaría presentar al Sr. P.», dijo, mientras aparecía en la pantalla un grupo de imágenes de RMf. «Como pueden ver, el cerebelo del Sr. P. muestra una degeneración sustancial, pero no podemos ver indicios de ninguna lesión en el tronco del encéfalo.»

El Dr. S. abandonó la tarima y volvió empujando al Sr. P. en una silla de ruedas.

«Sr. P., ¿cómo se siente hoy?»

«Estoy bien», replicó. «Por supuesto, me sentiría mejor si pudiera haber caminado hasta aquí por mí mismo.»

«Por supuesto.»

El Dr. S. charló con el Sr. P. durante unos minutos, haciéndole hablar lo suficiente para que pudiéramos ver que su estado mental era lúcido y que no tenía problemas obvios de habla ni de memoria.

«Muy bien, Sr. P., me gustaría que realizara algunos movimientos.» Se puso delante del Sr. P. y dijo, «Por favor, extienda las manos y manténgalas así». El Dr. S. levantó bruscamente los brazos y los mantuvo rectos por delante de él con los dedos apuntando hacia delante.

El Sr. P. no respondió de inmediato. Miró como si estuviera considerando qué hacer. Repentinamente, los brazos se enderezaron y se levantaron del reposabrazos de la silla de ruedas. En lugar de detenerse cuando apuntaban rectos, continuaron subiendo. El Sr. P. gruñó y los brazos empezaron a zozobrar —arriba, abajo, izquierda y derecha— hasta que al final los mantuvo rectos por delante de él. Resoplaba con el esfuerzo de mantenerlos así.

«Gracias, Sr. P. Por favor baje los brazos de nuevo. Ahora intente esto.» El Dr. S. levantó lentamente los brazos hasta que estuvieron rectos delante de él. El Sr. P. hizo lo mismo y esta vez no se pasó.

Después de algunas demostraciones más, el Dr. S. dio las gracias al Sr. P. y le llevó fuera de la tarima. Cuando volvió, revisó lo que habíamos visto.

«Cuando el Sr. P. intentó levantar rápidamente los brazos hasta colocarlos delante de él, su corteza motora primaria envió mensajes a los músculos adecuados y los brazos se extendieron y empezaron a levantarse. Normalmente, el cerebelo está informado del movimiento y, por medio de sus conexiones con la corteza motora, empieza a contraer los músculos antagonistas en el momento adecuado, llevando los brazos a la posición deseada. El Sr. P. pudo empezar el movimiento con precisión, pero la lesión del cerebelo eliminó la ayuda que esta estructura brinda a los movimientos rápidos y no pudo detener los brazos a tiempo. Cuando intentó moverlos lentamente, pudo usar la retroalimentación visual y cinestésica de la posición de los brazos para controlar el movimiento.»

booksmedicos.org

La formación reticular

La formación reticular consta de un gran número de núcleos localizados en el corazón del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. La formación reticular controla la actividad del sistema motor gamma y, por ello, regula el tono muscular. Además, la protuberancia y el bulbo raquídeo contienen varios núcleos con funciones motoras específicas. Por ejemplo, diferentes localizaciones en el bulbo raquídeo controlan respuestas automáticas o semiautomáticas como la respiración, los estornudos, la tos y el vómito. Como vimos, la vía ventromedial se origina en los colículos superiores, los núcleos vestibulares y la formación reticular. De este modo, la formación reticular interviene en el control de la postura.

La formación reticular también interviene en la locomoción. El estímulo de la **región locomotora mesencefálica,** localizada ventral al colículo inferior, hace que un gato realice movimientos para caminar (Shik y Orlovsky, 1976). La región locomotora mesencefálica no envía fibras directamente a la médula espinal, sino que aparentemente controla la actividad de las neuronas de la vía reticuloespinal.

La formación reticular también parece ejercer control sobre algunas acciones muy específicas. Por ejemplo, Siegel y McGinty (1977) tomaron registros de 35 neuronas en la formación reticular de gatos sin anestesiar y libres de moverse. Treinta y dos de estas neuronas respondieron durante movimientos *específicos* de la cabeza, la lengua, los músculos faciales, las orejas, las uñas o los hombros. La naturaleza específica de la relación indica que las neuronas intervienen en parte en el control de los movimientos. Por ejemplo, una neurona respondió cuando la lengua se sacó y se movió a la izquierda. Se desconocen todavía las funciones de estas neuronas y las amplitudes de movimientos que controlan.

región locomotora mesencefálica Una región de la formación reticular del mesencéfalo cuya estimulación provoca los movimientos alternantes de las extremidades que se observan normalmente durante la locomoción.

RESUMEN INTERMEDIO

Control encefálico del movimiento

Los sistemas motores del encéfalo son complejos (después de haber leído esta sección, no necesita decírmelo). Una buena manera de revisar los sistemas es por medio de un ejemplo. Suponga que ve, fuera del ángulo de visión del ojo, algo que se está moviendo. Rápidamente gira la cabeza y los ojos hacia la fuente del movimiento, y descubre que un jarrón con flores colocado sobre una mesa con la que alguien ha chocado está a punto de caerse. Con rapidez lo alcanza, lo agarra y vuelve a colocarlo derecho y estable. (Para hacerlo más sencillo, asumiré que usted es diestro.)

El rápido movimiento de la cabeza y de los ojos está controlado por mecanismos en los que participan los colículos superiores y los núcleos cercanos. El movimiento de la cabeza y el movimiento correspondiente del tronco están mediados por la vía tectoespinal. Usted percibe la inclinación del jarrón debido a la actividad de las neuronas de su corteza asociativa visual. La corriente dorsal de su corteza asociativa visual también contribuye a la información espacial que llega a la región parietal de su hemisferio izquierdo, que calcula el movimiento de alcance que debe hacer y transmite esta información a la corteza asociativa motora de su lóbulo frontal izquierdo. Durante el movimiento de alcance, la corteza localizada en el surco intraparietal anterior envía información a su corteza asociativa motora, que mueve la mano y los dedos de modo que esté lista para agarrar el jarrón que se cae. Debido a que el movimiento tendrá que ser muy rápido, su cerebelo controla su secuencia temporal en función de la información que recibe de la corteza asociativa de los lóbulos frontal y parietal. Sus manos se detienen justo antes de que toquen el jarrón, y las conexiones entre la corteza somatosensitiva y la corteza motora primaria inician un reflejo que cierra su mano alrededor del jarrón.

Los músculos del brazo y la mano se controlan a través de una cooperación entre las vías corticoespinal, rubroespinal y ventromedial. Incluso antes de que se mueva la mano, las vías corticoespinal ventral y ventromedial (sistema vestibuloespinal y reticuloespinal, en gran medida bajo la influencia de los ganglios basales) empiezan a ajustar su postura de modo que no se caiga hacia delante cuando alcance bruscamente el jarrón delante de usted. Dependiendo

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

de la distancia que se desplace usted hacia delante, la vía reticuloespinal puede incluso hacer que una pierna avance un paso para soportarle el peso. La vía rubroespinal controla los músculos del brazo y la vía corticoespinal lateral controla los movimientos de los dedos y de la mano. Quizás diga triunfalmente «¡Lo conseguí!». La vía corticobulbar, bajo el control de los mecanismos del habla en el hemisferio izquierdo, hace que los músculos de su aparato vocal digan estas palabras.

La zona motora complementaria (ZMC) y la corteza premotora reciben información del lóbulo parietal y ayudan a iniciar los movimientos a través de sus conexiones con la corteza motora primaria. La ZMC participa en las secuencias de las acciones bien aprendidas. Las neuronas se disparan allí en puntos particulares de las secuencias de la acción y su eliminación o lesión deteriora la capacidad de realizar estas secuencias. La pre-ZMC participa en la consciencia de nuestras decisiones de realizar movimientos espontáneos. La corteza premotora participa en el aprendizaje y en la ejecución de movimientos complejos guiados por información sensitiva arbitraria, como las instrucciones verbales. Esta región y el lóbulo parietal inferior constituyen un sistema de neuronas espejo que desempeña una función importante en la imitación y comprensión de las acciones y de las intenciones de otros.

Una persona con apraxia tendrá dificultades para realizar movimientos controlados de la extremidad en respuesta a una orden verbal o al intentar imitar la acción de otra persona. La mayoría de los casos de apraxia se producen por lesiones de la corteza frontal o parietal izquierda. La corteza parietal izquierda controla directamente el movimiento de la extremidad derecha al activar las neuronas de la corteza motora primaria izquierda, y controla indirectamente el movimiento de la extremidad izquierda al enviar información a la corteza asociativa frontal derecha.

Los ganglios basales forman parte de un circuito que comprende la corteza cerebral, el núcleo subtalámico, los núcleos motores talámicos y la sustancia negra. La vía directa participa en la excitación de los mecanismos corticales del control motor y las vías indirecta e hiperdirecta participan en la inhibición de estos mecanismos. La enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina de la sustancia negra que envían axones a los ganglios basales. Un síntoma importante de este trastorno es la interrupción de las acciones automáticas. La enfermedad de Huntington, una enfermedad mortal causada por una mutación que dio lugar a la producción de una proteína huntingtina anómala, causa una degeneración del núcleo caudado y del putamen. Aunque la identificación de la proteína defectuosa nos ofrece la esperanza de comprender las causas de la degeneración neural, aún no hay tratamiento para este trastorno.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Piense sobre los tipos de acciones automáticas y deliberadas que realiza en el curso de un día. ¿Cuál de estas acciones cree que se afectaría si tuviera una enfermedad de Parkinson? Explique por qué.

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa los tres tipos de músculos que se encuentran en los cuerpos de los mamíferos y explique la base física de la contracción muscular.
2. Explique el reflejo de estiramiento monosináptico, el sistema motor gamma y la contribución del órgano tendinoso de Golgi.
3. Describa la organización de la corteza motora y el papel de la corteza motora en el inicio, imitación y comprensión de los movimientos.
4. Describa las cuatro principales vías motoras y los movimientos que controlan.
5. Describa los síntomas y causas de la apraxia de extremidad y de la apraxia constructiva.
6. Exponga la anatomía y la función de los ganglios basales y su papel en la enfermedad de Parkinson y en la enfermedad de Huntington.
7. Exponga el papel del cerebelo y la formación reticular en el control del movimiento.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ CONTROL DEL MOVIMIENTO POR EL ENCÉFALO

regulación neural del movimiento afecta a muchas regiones encefálicas. El módulo **Control del movimiento por el encéfalo** del encéfalo virtual muestra las regiones y circuitos encefálicos implicados en la planificación, ejecución, detección y coordinación del movimiento.

booksmedicos.org

capítulo

9

Sueño y ritmos biológicos

Sumario

- **Descripción fisiológica y comportamental del sueño**
  - Fases del sueño
  - Actividad mental durante el sueño
  - ***Resumen intermedio***
- **Trastornos del sueño**
  - Insomnio
  - Narcolepsia
  - Trastorno de conducta durante el sueño REM
  - Trastornos asociados al sueño de ondas lentas
  - ***Resumen intermedio***
- **¿Por qué dormimos?**
  - Funciones del sueño de ondas lentas
  - Funciones del sueño REM
  - Sueño y aprendizaje
  - ***Resumen intermedio***
- **Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia**
  - Control químico del sueño
  - Control neural del *arousal*
  - Control neural del sueño de ondas lentas
  - Control neural del sueño REM
  - ***Resumen intermedio***
- **Relojes biológicos**
  - Ritmos circadianos y sincronizadores
  - El núcleo supraquiasmático
  - Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina
  - Cambios en los ritmos circadianos: cambio de turno de trabajo y desfase horario
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Últimamente, Michael casi tenía miedo de irse a la cama debido a las desagradables experiencias que estaba teniendo. Parecía que sus sueños se habían vuelto más intensos, con un tono más bien desagradable. Varias veces en los últimos meses se había sentido como si estuviera paralizado cuando estaba tumbado en la cama, esperando que le llegara el sueño. Era una sensación extraña: ¿estaba *realmente* paralizado o se trataba tan solo de que no intentaba moverse con la suficiente intensidad? Siempre se quedaba dormido antes de poder responderse. Un par de veces se despertó justo antes de que sonara el despertador y se sintió incapaz de moverse. Luego sonó la alarma y la apagó rápidamente. Esto significaba que en realidad no estaba paralizado, ¿no era así? ¿Se estaba volviendo loco?

Una noche tuvo la peor experiencia de todas. Cuando se estaba quedando dormido, volvió a sentirse como paralizado. Luego vio que su antiguo compañero de habitación entraba al dormitorio. ¡Pero no era posible! Desde que se graduó había vivido solo y siempre cerraba la puerta. Trató de decir algo, pero no pudo. Su compañero de cuarto estaba sosteniendo un martillo. Se acercó a la cama, se abalanzó sobre Michael y de repente levantó el arma como si fuera a estrellarla en su frente. Cuando se despertó por la mañana, se estremeció al recordarlo. ¡Había parecido tan real! Tenía que haber sido un sueño, pero no creía que estuviera dormido. Estaba en la cama. ¿Puede realmente alguien soñar que está acostado en la cama sin estar aún dormido?

Aquel día tuvo problemas en la oficina para concentrarse en su trabajo. Se obligó a sí mismo a revisar sus notas, ya que tenía que presentar los pormenores del nuevo proyecto al equipo directivo. Era su gran oportunidad: si se aceptaba el proyecto seguramente se le elegiría para dirigirlo, y eso significaría un ascenso y una promoción considerables. Naturalmente, con tanto en juego, estaba nervioso cuando entró en la sala de reuniones. Su jefe le presentó y le pidió que empezara. Echó un vistazo a sus notas y se dispuso a hablar. De repente, sintió que se le doblaban las rodillas. Parecía que sus fuerzas se venían abajo. Cayó pesadamente al suelo. Pudo oír a los demás correr a su lado y preguntarle qué le había pasado. No pudo mover más que los ojos. Su jefe se arrodilló, le miró a la cara y le preguntó: «¿Michael, está usted bien?». Michael miró a su jefe y trató de contestar, pero no pudo decir nada. Unos cuantos segundos después, sintió que recuperaba las fuerzas. Abrió la boca y dijo: «Estoy bien». Se apoyó en las rodillas y luego se sentó en una silla, sintiéndose débil y asustado.

«Sin lugar a dudas, usted padece una enfermedad que se llama narcolepsia», le dijo el doctor al que consultó. «Es un problema relativo a cómo su cerebro controla el sueño. Va usted a pasar una noche en el laboratorio de sueño para que le hagan unos registros con el fin de confirmar mi diagnóstico, pero estoy seguro de que resultará ser correcto. Me ha dicho que últimamente había estado durmiendo cortas siestas durante el día. ¿Cómo eran esas siestas?, ¿sentía una súbita necesidad de dormir?» Michael asintió con la cabeza. «Solo tenía que recostar la cabeza en la mesa, aunque temía que mi jefe pudiera verme. Pero no creo que durmiera más de unos 5 minutos» «¿Se sentía aún somnoliento cuando se despertaba?» «No», contestó. «Volvía a sentirme bien.» El doctor asintió. «Todos los síntomas que ha relatado —las crisis de sueño, la parálisis que sentía antes de dormirse y al despertarse, el desvanecimiento que ha tenido hoy— concuerdan. Afortunadamente, por lo general podemos controlar la narcolepsia con medicamentos. De hecho, disponemos de uno nuevo que da un resultado excelente. Estoy seguro de que vamos a lograr que usted se reponga, y no hay razón por la que no pueda seguir con su trabajo. Si usted quiere, puedo hablar con su jefe y tranquilizarle a él también.»

¿Por qué dormimos?, ¿por qué pasamos al menos una tercera parte de nuestra vida haciendo algo que a la mayoría de nosotros tan solo nos proporciona unos cuantos recuerdos fugaces? Intentaremos responder esta pregunta en diversos sentidos. En las dos primeras partes de este capítulo se expondrá lo que se sabe acerca del fenómeno del sueño y sus trastornos, como la narcolepsia, el sonambulismo y otros. En la tercera parte se revisarán las investigaciones referentes a las funciones del sueño. En el cuarto apartado del capítulo se describirán los estudios sobre las sustancias químicas y los circuitos neurales que controlan el sueño y la vigilia. En el apartado final del capítulo se estudiará el reloj biológico del cerebro: el mecanismo que controla el ritmo diario de vigilia y sueño.

Descripción fisiológica y comportamental del sueño

El sueño es una conducta. Esta afirmación podría sorprender, ya que solemos concebir las conductas como actividades que implican movimientos, como andar o

booksmedicos.org

hablar, y, salvo por los movimientos oculares rápidos que se asocian con una determinada fase, el sueño no se caracteriza por el movimiento. Lo que caracteriza al sueño es una necesidad imperiosa de dormir que nos obliga a buscar un lugar tranquilo, cálido y confortable, acostarnos y permanecer allí durante varias horas. Puesto que recordamos muy poco de lo que sucede mientras dormimos, tendemos a considerar el sueño como un estado de consciencia más que como una conducta. El cambio en la consciencia es indudable, pero no debería impedirnos darnos cuenta de los cambios comportamentales.

Fases del sueño

El mejor estudio del sueño humano es el que se realiza en un laboratorio de sueño. Un laboratorio de sueño, por lo general ubicado en una universidad o en un centro médico, consta de uno o varios pequeños dormitorios adyacentes a un cuarto de observación, donde el experimentador pasa la noche (intentando permanecer despierto). El investigador prepara a la persona que va a dormir para obtener los parámetros electrofisiológicos, colocándole electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar el electroencefalograma (EEG) y sobre la barbilla para detectar la actividad muscular mediante el **electromiograma (EMG).** Unos electrodos situados en el borde externo de los ojos registran los movimientos oculares en un **electrooculograma (EOG)**. Además, pueden utilizarse otros electrodos y dispositivos de transducción para registrar medidas neurovegetativas, como la frecuencia cardíaca, la respiración y la conductancia de la piel (véase la ***Figura 9.1***).

Durante la vigilia, el EEG de una persona normal muestra dos patrones básicos de actividad: *alfa* y *beta*. La **actividad alfa** está formada por ondas regulares de frecuencia media, de 8 a 12 Hz. Esta actividad ocurre en el cerebro cuando la persona está descansando tranquilamente, sin estar activada o excitada sobremanera y sin dedicarse a una actividad mental ardua (como resolver un problema). Aunque en ocasiones pueden registrase ondas alfa cuando una persona tiene los ojos abiertos, son mucho más frecuentes cuando los tiene cerrados. El otro tipo de patrón EEG de vigilia, la **actividad beta,** consiste en ondas irregulares de 13 a 30 Hz, en su mayoría de baja amplitud. La actividad beta es *asincrónica* —refleja el hecho de que muchos circuitos neurales cerebrales diferentes están procesando activamente información— y ocurre cuando la persona está alerta y atenta a lo que sucede en el entorno o cuando está pensando con concentración (véase la ***Figura 9.2***).

Consideremos el sueño nocturno de una estudiante universitaria durante su tercera noche en un laboratorio de sueño. (Claro está que obtendríamos resultados similares en un hombre, con una excepción que se señala más adelante.) El investigador conecta los electrodos, apaga la luz y cierra la puerta. Nuestro sujeto empieza a adormecerse y pronto entra en la fase 1 del sueño, como lo indica la aparición de cierta cantidad de **actividad theta** (3,5-7,5 Hz), lo que indica que la descarga de las neuronas de la neocorteza se va haciendo más sincronizada. Esta fase es, en realidad, una transición entre el sueño y la vigilia: si observamos los párpados de nuestra voluntaria, veremos que de vez en cuando se abren y se cierran lentamente, y que sus ojos se mueven arriba y abajo (véase de nuevo la ***Figura 9.2***). Al cabo de unos 10 minutos, entra en la fase 2 del sueño. Durante esta fase, el EEG es en general irregular, pero incluye periodos de actividad theta, *spindles* (o husos) del sueño y

FIGURA 9.1 Sujeto preparado para dormir una noche en un laboratorio de sueño
(Philippe Plailly/Science Photo Library/Photo Researchers Inc.)

electromiograma (EMG) Potencial eléctrico que se registra con un electrodo colocado sobre o dentro de un músculo.
electrooculograma (EOG) Potencial eléctrico procedente de los ojos que se registra mediante electrodos situados en la piel del canto de estos. Detecta los movimientos oculares.
actividad alfa Actividad eléctrica de frecuencia moderada, entre 8 y 12 Hz, que se registra en el cerebro. Por lo general se asocia con un estado de relajación.
actividad beta Actividad eléctrica irregular de 13 a 30 Hz que se registra en el cerebro. Por lo general se asocia con un estado de *arousal* o activación cortical.
actividad theta Actividad EEG de 3,5 a 7,5 Hz que ocurre intermitentemente durante las primeras fases del sueño de ondas lentas y en el sueño REM.

booksmedicos.org

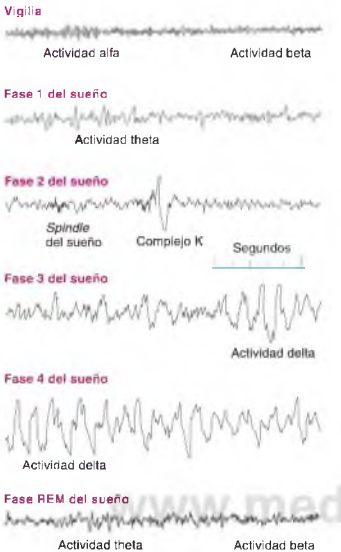


FIGURA 9.2 Registro EEG de las fases del sueño

(Tomado de Horne, J. A. *Why We Sleep. The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*. Oxford, England: Oxford University Press, 1988.)

complejos K. Los *spindles* del sueño son breves salvas de ondas de 12 a 14 Hz que ocurren de dos a cinco veces por minuto durante las fases 1 a 4 del sueño. Al parecer, participan en la consolidación de los recuerdos, y un número mayor de husos del sueño se correlaciona con puntuaciones más altas en las pruebas de inteligencia (Fogel y Smith, 2011). (La función del sueño en la memoria se describe más adelante en este mismo capítulo.) Los complejos K son ondas agudas y repentinas que, a diferencia de los *spindles*, solo suelen observarse durante la fase 2 del sueño. Ocurren espontáneamente, con una frecuencia aproximada de uno por minuto, pero a menudo pueden provocarse con un ruido —especialmente, un ruido inesperado—. Cash y cols. (2009) registraron la actividad de neuronas individuales en la corteza cerebral humana durante el sueño y encontraron que los complejos K consistían en periodos aislados de inhibición neuronal. (Los registros se hicieron en encéfalos de pacientes evaluados para neurocirugía.) Al parecer, los complejos K son los precursores de las ondas delta, las cuales se registran en las fases más profundas del sueño (véase de nuevo la ***Figura 9.2***).

El sujeto está ahora profundamente dormido. Pero, si se le despierta, podría decir que no estaba durmiendo. Las enfermeras cuentan a menudo esto: cuando despiertan en la primera parte de la noche a un paciente que está roncando ruidosamente (quizá para darle una píldora para dormir) se encuentran con que el paciente insiste en que había estado despierto todo el tiempo. Unos 15 minutos más tarde el sujeto entra en la fase 3 del sueño, como lo señala la aparición de **actividad delta** (frecuencia menor a 3,5 Hz) de alta amplitud (véase de nuevo la ***Figura 9.2***). Las fases 3 y 4 no están bien delimitadas: en la fase 3 hay entre un 20 y un 50 % de actividad delta, mientras que en la fase 4 hay más de un 50 %. Debido a que la actividad EEG de ondas lentas predomina durante las fases 3 y 4 del sueño, estas fases se conocen en conjunto como **sueño de ondas lentas** (véase de nuevo la ***Figura 9.2***).

En los últimos años, los investigadores han comenzado a estudiar los pormenores de la actividad EEG que ocurre durante el sueño de ondas lentas y los mecanismos cerebrales responsables de dicha actividad (Steriade, 2003, 2006). Resulta que la particularidad más importante de la actividad de ondas lentas durante el sueño son las oscilaciones lentas de menos de 1 Hz. Cada oscilación consta de una sola onda bifásica (descendente y ascendente) de alta amplitud y con una frecuencia ligeramente inferior a 1 Hz. La primera parte de la onda indica un **estado de descenso,** un periodo de inhibición durante el que las neuronas de la neocorteza no responden en absoluto, y parece ser que es durante este estado de descenso cuando las neuronas neocorticales pueden reponerse. La segunda parte de dicha onda indica un **estado de ascenso,** un periodo de activación durante el que estas neuronas descargan brevemente con una frecuencia alta. La Figura 9.3 muestra el EEG y los registros multiunidad obtenidos con seis microelectrodos en la corteza cerebral de una rata dormida. En la parte superior de la figura aparecen varias oscilaciones lentas. Cada una de ellas consiste en una fase silenciosa hiperpolarizadora inhibidora (estado de descenso, indicado en color rojo), seguida de una fase despolarizadora excitadora durante la cual la neurona se activa con una frecuencia elevada (estado de ascenso, señalado en verde) (véase la ***Figura 9.3***).

actividad delta Actividad eléctrica sincronizada, regular, de menos de 4 Hz, que se registra en el cerebro. Ocurre durante las fases más profundas del sueño de ondas lentas.

sueño de ondas lentas Sueño no REM, caracterizado por actividad EEG sincronizada durante sus fases más profundas.

estado de descenso Periodo de inhibición durante una oscilación lenta en el sueño de ondas lentas: las neuronas de la corteza están en reposo y no responden.

estado de ascenso Periodo de activación durante una oscilación lenta en el sueño de ondas lentas: las neuronas de la corteza descargan brevemente con una frecuencia alta.

booksmedicos.org

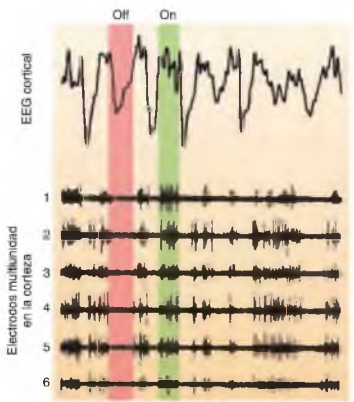


FIGURA 9.3 Actividad EEG y actividad de neuronas individuales

Estos registros presentan un EEG cortical y actividad celular multiunidad durante el sueño de ondas lentas de una rata. La parte superior de la figura muestra varias oscilaciones lentas. Durante la fase descendente de la oscilación lenta (estado de descenso, marcado en rojo), las neuronas están hiperpolarizadas y no descargan. En la fase ascendente (estado de ascenso, señalado en verde), las neuronas se activan.

(Tomado de Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., et al. *Neuron*, 2009, 63, 865-878. Reproducido con autorización.)

Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño (y unos 45 minutos después de que haya empezado la fase 4) se produce un repentino cambio en una serie de medidas fisiológicas del sujeto que estamos registrando. El EEG, súbitamente, se desincroniza en su mayor parte, con algunas ondas theta diseminadas, muy parecidas a las que se registran durante la fase 1 (véase de nuevo la ***Figura 9.2***). Vemos también que sus ojos se mueven rápidamente de un lado a otro bajo sus párpados cerrados. Podemos distinguir esta actividad en el EOG, registrado mediante los electrodos pegados a la piel en torno a los ojos, o podemos ver directamente los movimientos oculares, ya que la córnea produce un abombamiento en los párpados cerrados, lo que permite notar que los ojos se mueven. También vemos que la señal del EMG se vuelve plana: hay una marcada pérdida del tono muscular. De hecho, los estudios fisiológicos han puesto de manifiesto que, aparte de algunas sacudidas musculares ocasionales *(twitching)*, durante el sueño REM los sujetos están prácticamente paralizados. Esta peculiar fase del sueño es bastante diferente del sueño tranquilo, que describimos antes. Se le suele llamar **sueño REM** (que se refiere a las siglas inglesas de ***rapid eye movements***, «movimientos oculares rápidos», que lo caracterizan).

Según la mayoría de los criterios, la fase 4 es la más profunda del sueño: solo los sonidos fuertes harán que una persona se despierte, y al despertarse se muestra aturdida y confusa. Durante el sueño REM, puede que una persona no reaccione a los ruidos, pero puede alertarse fácilmente ante un estímulo significativo, como, por ejemplo, oír su nombre. Además, cuando el despertar se da durante el sueño REM, el individuo parece estar alerta y atento.

Si despertamos durante el sueño REM a nuestra voluntaria y le preguntamos qué estaba pasando, con bastante probabilidad nos dirá que había estado soñando. Los sueños *(dreams)* que tienen lugar durante el sueño REM suelen tener una estructura narrativa: los acontecimientos se desarrollan de modo parecido al de una historia. Por otro lado, si la despertamos durante el sueño de ondas lentas y le preguntamos: «¿Estabas soñando?», probablemente responderá: «No». Sin embargo, si le preguntamos más detenidamente, puede que relate algún pensamiento, imagen o emoción.

Durante el resto de la noche, en el sueño de nuestra voluntaria se alternan periodos de sueño REM y periodos de **sueño no REM**. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos e incluye un episodio de sueño REM de unos 20 a 30 minutos. Por lo tanto, en un sueño de 8 horas se darán cuatro o cinco periodos de sueño REM. La Figura 9.4 muestra una gráfica del sueño nocturno habitual. En el eje vertical se indica la actividad EEG que se está registrando, por lo que el sueño REM y la fase 1 del sueño se han situado en la misma línea, dada la semejanza de los patrones de actividad EEG que ocurren en ambas fases. Obsérvese que la mayor parte del sueño de ondas lentas (las fases 3 y 4) tiene lugar durante la primera mitad de la noche. En los episodios siguientes de sueño no REM cada vez hay más cantidad de fase 2 y los episodios de sueño REM (marcados con barras horizontales) se van haciendo más prolongados (véase la ***Figura 9.4***).

Como se ha visto, durante el sueño REM nos quedamos paralizados: la mayoría de las neuronas motoras raquídeas y craneales están considerablemente inhibidas. (Claro está que las que controlan la respiración y los movimientos de los ojos se salvaguardan.) Al mismo tiempo, el cerebro está muy activo: el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno se incrementan y,

▷ **sueño REM** Periodo de actividad EEG desincronizada durante el sueño, en el que se dan ensueños, movimientos oculares rápidos y parálisis muscular. También se denomina *sueño paradójico*.
▷ **sueño no REM** Todas las fases del sueño, excepto el sueño REM.

booksmedicos.org

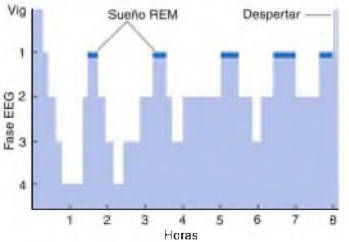


FIGURA 9.4 Patrón típico de las fases del sueño en una noche
Las marcas de color azul oscuro indican sueño REM.

TABLA 9.1 Principales características del sueño REM y del sueño no REM

Sueño REM	Sueño no REM
EEG desincronizado (ondas rápidas e irregulares)	EEG sincronizado (ondas lentas)
Ausencia de tono muscular	Tono muscular moderado
Movimientos oculares rápidos	Movimientos oculares lentos o ausentes
Erección del pene o secreción vaginal	Ausencia de activación genital
Ensueños	

además, se produce una erección, al menos parcial, del pene en el hombre y el clítoris en la mujer, y las secreciones vaginales aumentan (Schmidt y Schmidt, 2004). No obstante, Fisher, Gross y Zuch (1965) encontraron que en los hombres los cambios en la activación genital no significan que estén teniendo un sueño de contenido sexual. (Por descontado, las personas pueden tener sueños de contenido manifiestamente sexual. En los hombres, algunos sueños culminan con una eyaculación —las llamadas emisiones nocturnas o «sueños húmedos»— También las mujeres experimentan a veces orgasmos durante el sueño.)

Puesto que durante el sueño REM ocurren erecciones del pene, independientemente de la excitación sexual, en el campo clínico se aplica como criterio para evaluar las causas de la impotencia (Karacan, Salis y Williams, 1978; Singer y Weiner, 1996). El sujeto duerme en el laboratorio de sueño con un dispositivo colocado en el pene para medir su perímetro. Si durante el sueño REM se produce una dilatación del pene, entonces su incapacidad para lograr una erección cuando tiene relaciones sexuales no se debe a problemas fisiológicos, como la lesión de un nervio o un trastorno circulatorio. (Un neurólogo nos contó que hay un modo más sencillo de obtener los mismos datos. El paciente consigue una tira de sellos de correo y se la coloca alrededor del pene antes de irse a dormir. Por la mañana, la examina para ver si las líneas de puntos entre los sellos se han roto.)

En la ***Tabla 9.1*** se enumeran las diferencias más importantes entre el sueño REM y el sueño de ondas lentas (o sueño no REM).

Actividad mental durante el sueño

Aunque el sueño es un estado durante el cual disminuye la respuesta a los estímulos ambientales, no es exacto referirse a él como un estado de inconsciencia. Sin duda, la consciencia durante el sueño es diferente a la consciencia durante la vigilia, pero en el sueño se *conserva* la consciencia. A la mañana siguiente, por lo general, nos hemos olvidado de lo experimentado mientras dormíamos, así que retrospectivamente concluimos que no éramos conscientes. Sin embargo, cuando los investigadores despiertan a sujetos que duermen, los relatos que estos hacen dejan claro que tenían consciencia.

Los investigadores han observado que el índice de flujo sanguíneo cerebral en el cerebro humano durante el sueño REM es alto en la corteza visual de asociación, pero bajo en la corteza visual primaria y en la corteza prefrontal (Madsen y cols., 1991; Braun y cols., 1998). La ausencia de actividad en la corteza visual primaria refleja el hecho de que los ojos no están recibiendo aferencias visuales, mientras que el alto nivel de actividad en la corteza visual de asociación refleja, indudablemente, las alucinaciones visuales que están ocurriendo durante el sueño. En cuanto a la corteza prefrontal, como se expondrá en el Capítulo 13, participa en planificar la conducta, mantenerse al tanto de cómo se organiza la secuencia temporal de acontecimientos y distinguir entre realidad e ilusión. Como señalaron Madsen y sus colaboradores, los sueños se caracterizan por una buena imaginería visual, pero poco organizada en lo referente al tiempo: por ejemplo, pasado, presente y futuro a menudo están entremezclados (Hobson, 1998). Y, como apuntó Melges (1982): «A menudo, el durmiente no tiene sensación de esforzarse para conseguir un objetivo a largo plazo, sino que más bien es arrastrado en el tiempo por circunstancias que surgen de modo imprevisible». Esta cita podría asimismo describir la vida cotidiana de una persona con lesión en la corteza prefrontal.

Varios autores han sugerido que los movimientos oculares durante el sueño REM se relacionan con las imágenes visuales que suceden mientras se sueña.

booksmedicos.org

Roffwarg y cols. (1962) registraron los movimientos oculares de sujetos durante el sueño REM, momento en el que los despertaron y les pidieron que describieran lo que estaba ocurriendo en sus sueños, y hallaron que los movimientos de ojos eran similares a lo que cabría esperar si los sujetos hubieran estado, en realidad, observando tales acontecimientos. Además, los datos indican que determinados mecanismos cerebrales que se activan durante un sueño son los mismos que se activarían si los acontecimientos del sueño estuvieran ocurriendo en realidad. Por ejemplo, los mecanismos motores corticales y subcorticales se activan durante un sueño en el que hay movimiento, como si la persona estuviera realmente moviéndose (McCarley y Hobson, 1979). Asimismo, si el sueño implica hablar y escuchar, se activan, sobre todo, las regiones cerebrales del durmiente que están implicadas en el habla y la escucha (Hong y cols., 1996). (Los mecanismos cerebrales de la comunicación verbal se examinarán en el Capítulo 14.)

Aunque durante el sueño REM tienen lugar preferentemente sueños narrativos, similares a historias, durante el sueño de ondas lentas (o sueño no REM) también puede haber actividad mental. Algunos de los sueños más terroríficos ocurren durante el sueño de ondas lentas, especialmente en la fase 4 (Fisher y cols., 1970). En francés, la palabra para referirse a pesadilla es *cauchemar*, o «diablo que oprime». En la Figura 9.5 se ve a una persona que está sufriendo una pesadilla[1] (posiblemente, durante la fase 4 del sueño de ondas lentas) a la que está oprimiendo un *íncubo* (del latín *incubare*, «yacer encima») (véase la ***Figura 9.5***).

FIGURA 9.5 ***La pesadilla*, 1781, por Henry Fuseli, Suiza, 1741-1825**

(Donación del Sr. y la Sra. Smokler y el Sr. y la Sra. Fleischman, Acc. No. 55.5. Por cortesía de The Detroit Institute of Arts.)

[1] Conviene diferenciar entre las *pesadillas*, que ocurren en sueño REM, y los *terrores nocturnos*, que ocurren durante la fase 4 del sueño de ondas lentas. La sensación de opresión en el pecho se atribuye a las dificultades respiratorias que acompañan al terror nocturno *(N. de la T.)*.

RESUMEN INTERMEDIO

Descripción fisiológica y comportamental del sueño

Por lo general, el sueño se considera un estado y, sin embargo, es una conducta. Las fases del sueño no REM, de la 1 a la 4, se definen por la actividad EEG. El sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) incluye las dos fases más profundas. En estado de alerta se observa actividad beta (13-30 Hz) desincronizada; en estado de relajación y en el adormecimiento, actividad alfa (8-12 Hz). La fase 1 del sueño contiene periodos alternativos de actividad alfa, actividad rápida irregular y actividad theta (3,5-7,5 Hz); en el EEG de la fase 2 del sueño no se observa actividad alfa, pero hay *spindles* (breves salvas de actividad de 12-14 Hz) y, ocasionalmente, complejos K; en la fase 3 hay un 20-50 % de actividad delta (de menos de 3,5 Hz); y en la fase 4, más del 50 % de actividad delta. Esta actividad delta aparece mezclada con ondas lentas de menos de 1 Hz, comenzando por un estado de disminución de actividad al que sigue un estado breve de aumento de la misma. Unos 90 minutos después de haber empezado el sueño, la persona entra en sueño REM. El sueño REM y el sueño de ondas lentas se alternan entre sí, formando ciclos que duran alrededor de 90 minutos.

El sueño REM está compuesto por movimientos oculares rápidos, un EEG desincronizado, reactividad a los estímulos externos, atonia muscular, activación de aparato genital y sueños. La actividad mental puede, asimismo, acompañar al sueño de ondas lentas, pero la mayoría de los sueños de carácter narrativo ocurren durante el sueño REM.

booksmedicos.org

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

1. ¿Le ha ocurrido alguna vez encontrarse descansando tranquilamente y escuchar de pronto que alguien decía que obviamente usted estaba dormido, ya que estaba roncando? ¿Le creyó o estaba seguro de que realmente estaba despierto? ¿Piensa que era probable que en verdad hubiera entrado en la fase 1 del sueño?
2. ¿De qué sirve soñar? Algunos investigadores opinan que el contenido del sueño *no* tiene importancia: es el sueño REM en sí mismo lo que importa. Otros creen que el contenido del sueño sí importa. Unos autores sostienen que, si recordamos un sueño, este no logra cumplir todas sus funciones; otros dicen que recordar los sueños es útil porque puede ayudarnos a comprender nuestros problemas. ¿Cuál es su opinión sobre estas controversias?
3. Hay personas que dicen que «controlan» algunos de sus sueños, que tienen la sensación de decidir lo que va a suceder y no de dejarse llevar pasivamente. ¿Ha tenido el lector alguna vez esta experiencia? ¿Ha tenido alguna vez un sueño *lúcido* en el cual fuera consciente de que estaba soñando?

Trastornos del sueño

Dado que pasamos aproximadamente un tercio de nuestra vida durmiendo, los trastornos del sueño pueden tener una repercusión importante en nuestra calidad de vida, e igualmente pueden afectar a cómo nos sentimos cuando estamos despiertos.

Insomnio

www.medilibros.com

Se dice que el insomnio es un problema que afecta ocasionalmente a un 25 % de la población, y de manera habitual al 9 % (Ancoli-Israel y Roth, 1999). El insomnio se define como dificultad para quedarse dormido una vez en la cama o bien tras despertarse durante la noche. Pero un problema importante a la hora de detectar el insomnio es la ausencia de fiabilidad de lo referido por la propia persona. En la mayoría de los casos, la prescripción de medicación para dormir a un paciente se basa en su propia descripción de los síntomas. Esto es, el paciente dice a su médico que duerme muy poco durante la noche y se le prescribe el fármaco basándose en su testimonio. A muy pocos pacientes se les hace un estudio del sueño nocturno en un laboratorio de sueño. Así pues, el insomnio es uno de los pocos problemas clínicos que el médico trata sin tener una prueba clínica objetiva de su existencia. Pero los estudios sobre el sueño de los sujetos que se quejan de insomnio demuestran que la mayoría de estos subestiman la cantidad de tiempo que duermen en realidad. Rosa y Bonnet (2000) evaluaron en laboratorio el sueño de personas que se quejaban de insomnio y el de personas sin este problema, sin encontrar diferencias entre los dos grupos respecto al tiempo que pasaban durmiendo. Sin embargo, *encontraron* diferencias de personalidad, las cuales podrían justificar dichas quejas.

Durante muchos años, la finalidad de los fármacos para dormir ha sido ayudar a las personas a conciliar el sueño, y cuando los laboratorios farmacéuticos valoraban posibles medicamentos se centraban en esta utilidad. No obstante, si pensamos en su objetivo final, es hacer que la persona se sienta más despejada al día siguiente. Si un fármaco hace que la persona duerma bien, pero produce resaca, confusión y dificultades de concentración al día siguiente, es peor el remedio que la enfermedad. De hecho, muchos de los fármacos que se vienen utilizando tradicionalmente para tratar el insomnio tienen precisamente este efecto. En la actualidad, los investigadores admiten que la valoración realista de los fármacos para dormir ha de hacerse durante la vigilia del día siguiente, y por fin se están elaborando fármacos que no producen resaca (Hajak y cols., 1995; Ramakrishnan y Scheid, 2007).

Muchas personas pasan buena parte del tiempo en un estado de privación de sueño no porque sufran insomnio, sino debido a que las exigencias de su actividad diaria les llevan a acostarse tarde o levantarse pronto (o ambos), dedicando al sueño un tiempo inferior al óptimo. La privación crónica de sueño puede dar lugar a problemas de salud graves, como aumento del riesgo de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares (Orzel-Gryglewska, 2010).

Un tipo específico de insomnio se debe a la dificultad de dormir y de respirar al mismo tiempo. A los pacientes con este trastorno, llamado **apnea del sueño,** les cuesta respirar cuando se duermen. (En griego, *apnos* significa «sin respirar».) Casi todas las personas, especialmente las que roncan, tienen episodios esporádicos de apneas durante el sueño, pero no hasta el punto de interferir en el sueño. Durante un periodo de apnea del sueño, el nivel de dióxido de carbono en sangre estimula quimiorreceptores (neuronas que detectan la presencia de determinadas sustancias químicas), provocando

apnea del sueño Cese de la respiración durante el sueño.

booksmedicos.org

que la persona se despierte, jadeando para poder respirar. El nivel de oxígeno en sangre recobra los valores normales, la persona se duerme y todo el ciclo se vuelve a repetir. Debido a esta alteración del sueño, quienes padecen dicha enfermedad suelen sentirse somnolientas y aturdidas durante el día. Afortunadamente, muchos casos de apnea del sueño se deben a una obstrucción de las vías respiratorias que puede corregirse mediante procedimientos quirúrgicos o aliviarse mediante un dispositivo que se coloca el durmiente en la cara y le proporciona aire a presión que mantiene abiertas las vías respiratorias (Sher, 1990; Piccirillo, Duntley y Schotland, 2000).

Narcolepsia

La **narcolepsia** (*narke* significa «parálisis», y *lepsis,* «crisis») es un trastorno neurológico caracterizado por episodios de sueño (o alguno de sus componentes) en momentos inapropiados (Nishino, 2007). Los síntomas pueden describirse en relación con lo que se sabe sobre el fenómeno del sueño. El principal síntoma de la narcolepsia es la **crisis de sueño.** La crisis de sueño narcoléptica consiste en una necesidad irresistible de dormir, lo cual puede ocurrir en cualquier momento, pero suele suceder en circunstancias monótonas y de aburrimiento. Este episodio de sueño (que parece ser del todo normal) suele durar entre 2 y 5 minutos. Por lo general, la persona se despierta sintiéndose despejada.

Otro síntoma de narcolepsia —de hecho, el más sorprendente— es la **cataplejía** (de *kata,* «caída», y *plexis,* «pasmar»). Durante una crisis de cataplejía, la persona sufre un grado variable de debilidad muscular y, en algunos casos, queda completamente paralizada y se desploma en el suelo. Yace, *plenamente consciente,* durante unos cuantos segundos o varios minutos. Al parecer, lo que ocurre es que uno de los fenómenos del sueño REM —la atonía muscular— se produce en un momento inapropiado. Como se vio, esta pérdida del tono muscular se debe a una intensa inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal. Cuando esto sucede durante la vigilia, quien sufre una crisis de cataplejía pierde el control de sus músculos y, al igual que en el sueño REM, la persona continúa respirando y puede controlar los movimientos oculares. (La anomalía encefálica responsable de la narcolepsia se describe en otro apartado de este capítulo.)

La cataplejía es bastante diferente de una crisis de sueño narcoléptica. Por lo general, es desencadenada por una reacción emocional fuerte o un esfuerzo físico brusco, en especial si sorprende al paciente desprevenido. Así, la risa, la ira o un intento de atrapar un objeto lanzado repentinamente pueden desencadenar una crisis de cataplejía. De hecho, como señalaron Guilleminault, Wilson y Dement (1974), incluso las personas que no padecen cataplejía a veces pierden la fuerza muscular después de un episodio de risa vehemente. (Quizás por eso se dice que una persona se «debilita con la risa».) Situaciones corrientes que desembocan en cataplejía son intentar conseguir que un niño obedezca o el hacer el amor (¡un momento poco propicio para quedarse paralizado!). Michael, el hombre cuyo caso se describió al principio de este capítulo, tuvo su primera crisis de cataplejía cuando estaba presentando su proyecto al equipo directivo de la compañía para la que trabajaba. Wise (2004) señala que los pacientes con narcolepsia a menudo intentan evitar pensamientos y situaciones que probablemente les evoquen emociones fuertes, dado que saben que estas emociones les pueden desencadenar una crisis de cataplejía.

La parálisis del sueño REM a veces se infiltra en la vigilia, pero en un momento en que no representa un peligro físico, justo antes o después del sueño normal, cuando el individuo ya está tumbado. Este síntoma de la narcolepsia recibe el nombre de **parálisis del sueño,** una incapacidad de moverse justo antes de que comience el sueño o al despertarse por la mañana. Una persona puede reaccionar y superar la parálisis del sueño si se le toca o escucha a alguien llamándole por su nombre. En ocasiones, la actividad mental propia del sueño REM irrumpe durante la parálisis del sueño, es decir, la persona tiene sueños mientras yace despierta, paralizada. Estos episodios, llamados **alucinaciones hipnagógicas,** a menudo llegan a alarmar o incluso aterrar al paciente. (El término *hipnagógico* procede de las palabras griegas *hipnos,* «sueño», y *agogos,* «conducir».) Recordemos que Michael, durante una alucinación hipnagógica, creyó que su antiguo compañero de habitación estaba intentando atacarle con un martillo.

Por fortuna, la narcolepsia humana es relativamente poco frecuente: su incidencia aproximada es de 1/2.000 personas. Este trastorno hereditario al parecer se relaciona con un gen que se encuentra en el cromosoma 6, pero está muy influido por factores ambientales desconocidos (Mignot, 1998; Mahowald y Schenck, 2005; Nishino, 2007). Hace años, los investigadores iniciaron

narcolepsia Trastorno del sueño caracterizado por periodos de sueño irresistible, crisis de cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

crisis de sueño Uno de los síntomas de narcolepsia: necesidad irresistible de dormir durante el día, tras lo cual la persona despierta sintiéndose despejada.

cataplejía Uno de los síntomas de narcolepsia: parálisis total que ocurre durante la vigilia.

parálisis del sueño Uno de los síntomas de narcolepsia: parálisis que ocurre inmediatamente antes de que una persona se quede dormida.

alucinaciones hipnagógicas Uno de los síntomas de narcolepsia: ensueños vívidos que ocurren inmediatamente antes de que una persona se quede dormida; se acompañan de parálisis del sueño.

booksmedicos.org

un programa para criar camadas de perros afectados de narcolepsia con la esperanza de que el descubrimiento de las causas de la narcolepsia canina haría progresar el de las causas de la narcolepsia humana (véase la ***Figura 9.6***). Finalmente, estas investigaciones han dado fruto. Lin y cols. (1999) descubrieron que la narcolepsia canina se debe a la mutación de un gen específico, el resultado del cual es un receptor de un neurotransmisor peptídico descubierto recientemente, llamado *hipocretina* por unos investigadores y **orexina** por otros. La denominación de hipocretina se debe a que el *hipo*tálamo lateral contiene los somas celulares de todas las neuronas que *segregan* dicho péptido. La de orexina, a la función que este péptido desempeña en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo, tema que se estudiará en el Capítulo 12. (*Orexis*, en griego, significa «apetito».) La orexina también tiene una función esencial en los efectos fisiológicos y conductuales de las drogas, descritos en el Capítulo 18. Dos laboratorios descubrieron el péptido de forma independiente, por eso tiene dos nombres. Hay dos receptores de orexina, A y B. Lin y sus colaboradores descubrieron que la mutación responsable de la narcolepsia canina implica al receptor B de la orexina.

Chemelli y cols. (1999) realizaron en ratones una mutación dirigida que afectaba al gen de la orexina y encontraron que los animales manifestaban síntomas de narcolepsia. Al igual que los pacientes humanos con narcolepsia, pasaban directamente de la vigilia al sueño REM y presentaban periodos de cataplejía mientras estaban despiertos. (**Represente Narcolepsia** en **MyPsychLab** para ver vídeos de perros, ratones y personas con narcolepsia.) Gerashchenko y cols. (2001, 2003) elaboraron una toxina que afectaba tan solo a las neuronas orexinérgicas y se la administraron a ratas: la destrucción del sistema orexinérgico produjo los síntomas de la narcolepsia.

Esta pérdida de neuronas orexinérgicas es, asimismo, la causa de la mayor parte de los casos de narcolepsia en los seres humanos. Nishino y cols. (2000) analizaron el líquido cefalorraquídeo de sujetos normales y de pacientes con narcolepsia, y hallaron una ausencia total de orexina en siete de nueve pacientes con narcolepsia. Ante ello, plantearon la hipótesis de que la causa de la narcolepsia en estos siete pacientes era un trastorno hereditario que hacía que el sistema inmunitario atacara y destruyera las neuronas que segregan orexina. Así, la mayoría de los pacientes con narcolepsia han nacido con neuronas orexinérgicas, pero durante la adolescencia el sistema inmunitario afecta a dichas neuronas y comienzan a manifestarse los síntomas de la narcolepsia (Fontana y cols., 2010). En cuanto a la narcolepsia observada en los otros dos pacientes con niveles altos de orexina, puede deberse a la mutación de un gen responsable de la producción del receptor B de la orexina —la misma mutación que causa la narcolepsia canina—. Peyron y cols. (2002) informaron del caso de un paciente con una manifestación temprana de narcolepsia (antes de los 2 años de edad) que presentaba una alteración genética diferente: mutación del gen responsable de la producción de orexina.

Los síntomas de la narcolepsia pueden tratarse satisfactoriamente con fármacos. Las crisis de sueño pueden disminuir con estimulantes como el metilfenidato, un agonista de las catecolaminas (Vgontzas y Kales, 1999). Los fenómenos relacionados con el sueño REM (cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas) pueden aliviarse mediante fármacos antidepresivos, que favorecen tanto la actividad serotoninérgica como la noradrenérgica (Mitler, 1994; Hublin, 1996). Como se

orexina Péptido, también llamado *hipocretina*, que producen las neuronas cuyo soma celular se localiza en el hipotálamo. Su deficiencia causa narcolepsia.

(a) (b) (c)

FIGURA 9.6 Crisis de cataplejía en un perro

Crisis desencadenada por la excitación del perro al encontrar algo de comida en el suelo. (a) El perro huele la comida. (b) Los músculos empiezan a relajarse. (c) El perro queda paralizado temporalmente, como si estuviera en sueño REM.

(Fotografías por cortesía de Sleep Disorders Foundation, Stanford University.)

booksmedicos.org

verá en el Capítulo 16, en individuos que padecen depresión se observan alteraciones del patrón de sueño REM, por lo que el hecho de que los fármacos que mejoran la depresión supriman asimismo los fenómenos del sueño REM probablemente no sea una mera coincidencia.

Actualmente, el modafinilo, un fármaco estimulante cuyo lugar de acción concreto no conocemos aún, se está usando extensamente para tratar la narcolepsia (Fry, 1998; Nishino, 2007). (Michael, el joven del caso que abría el capítulo, toma este medicamento.) Scammell y cols. (2000) descubrieron que la administración de modafinilo aumenta la expresión de la proteína Fos en las neuronas orexinérgicas, lo que indica que estas neuronas han sido activadas. No obstante, el fármaco debe actuar sobre otros lugares, porque mejora los síntomas de las personas con narcolepsia, cuyos encéfalos carecen de estas neuronas.

En próximas secciones de este capítulo se describirán las conexiones de las neuronas orexinérgicas con otras regiones encefálicas implicadas en el sueño y la vigilia.

Trastorno de conducta durante el sueño REM

Como sabe, el sueño REM se acompaña de parálisis. Aunque las neuronas de la corteza motora y los sistemas motores subcorticales están sumamente activas durante la fase REM (McCarley y Hobson, 1979), somos incapaces de movernos en ese periodo. (Las sacudidas ocasionales observadas durante el sueño REM son aparentemente indicios de la intensa actividad de neuronas motoras no anuladas por completo.) El hecho de que las personas estemos paralizadas cuando soñamos apunta a la posibilidad de que, si no fuera por la parálisis, actuaríamos lo soñado. Sin duda, así es. Schenck y cols. (1986) describieron por primera vez un curioso trastorno, el **trastorno de conducta durante el sueño REM**. La conducta de las personas que sufren este problema se corresponde con el contenido de sus sueños. Veamos el siguiente caso:

> «Yo era un *halfback* que jugaba al fútbol americano, y después de que el *quarterback* recibiera la pelota del *center* me la envió lateralmente y me imaginé que yo iba dando rodeos hacia el extremo y que acortaba por encima del *tackle;* y —esto parecía muy real—, en el momento en que creí haberlo evitado, apareció de nuevo, con sus 125 kilos, esperándome; así que, siguiendo las reglas del juego, le golpeé con el hombro y le quité de en medio... Al despertarme, me encontré de pie delante de nuestra cómoda y vi que había golpeado [saltando de la cama y corriendo alrededor] lámparas, espejos y todo lo que había sobre la cómoda; me había golpeado la cabeza contra la pared y la rodilla contra la cómoda» (Schenck y cols., 1986, p. 294).

Al igual que la narcolepsia, el trastorno de conducta durante el sueño REM parece ser un trastorno neurodegenerativo con, al menos, cierto componente genético (Schenck, Hurwitz y Mahowald, 1993). A menudo se asocia con otros trastornos neurodegenerativos mejor conocidos, como la enfermedad de Parkinson (Boeve y cols., 2007). Estos trastornos se denominan *α-sinucleinopatías,* ya que implican la inclusión de una proteína α-sinucleína en las neuronas en degeneración. Además, el trastorno de conducta durante el sueño REM puede deberse a un daño cerebral —en algunos casos, de los circuitos neurales troncoencefálicos que controlan los fenómenos del sueño REM— (Culebras y Moore, 1989). Los síntomas del trastorno de conducta durante el sueño REM son opuestos a los de la cataplejía; es decir, en lugar de manifestar parálisis fuera del sueño REM, los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM *dejan* de presentar parálisis *durante* este tipo de sueño. Como es de suponer, los fármacos utilizados para tratar los síntomas de la cataplejía agravarán los síntomas del trastorno de conducta durante el sueño REM (Schenck y Mahowald, 1992). Dicho trastorno suele tratarse con clonacepam, una benzodiacepina (Aurora y cols., 2010; Frenette, 2010).

Trastornos asociados al sueño de ondas lentas

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente en su fase más profunda, la fase 4, ocurren ciertas conductas de inadaptación: mojar la cama *(enuresis nocturna),* andar dormido *(sonambulismo)* y los *terrores nocturnos,* tres tipos de episodios que se dan con más frecuencia en niños. La enuresis nocturna a menudo puede tratarse con métodos de entrenamiento, como el basado en un circuito electrónico especial que hace sonar un timbre cuando detecta las primeras gotas de orina en la sábana (por lo general, unas cuantas gotas de orina preceden a un flujo más profuso). Los terrores nocturnos se manifiestan por gritos angustiosos, temblores, pulso acelerado y, por lo general, ningún recuerdo acerca de lo que ha provocado el terror. Los terrores nocturnos y el sonambulismo suelen remitir espontáneamente a medida que el niño madura. Ninguno de estos fenómenos se relaciona con el sueño REM: una persona sonámbula *no* está representando un sueño. Especialmente cuando

trastorno de conducta durante el sueño REM Trastorno neurológico en el que el paciente no tiene atonía muscular durante el sueño REM y, por lo tanto, puede representar sus ensueños.

booksmedicos.org

ocurre en la vida adulta, el sonambulismo parece tener un componente genético (Hublin y cols., 1997).

En ocasiones, las personas pueden desplegar conductas complejas durante el sonambulismo. Consideremos los siguientes casos:

> Una tarde, Ed Weber se levantó de una siesta en el sofá, engulló 2 l de helado de chocolate y volvió a adormecerse. Despertó 1 hora más tarde y fue a buscar helado, llamando a su esposa a la cocina e insistiendo, ante la sorpresa de ella, que alguien se debía haber comido el helado.
>
> El presentador de tertulias televisivas Montel Williams (…) dijo a los espectadores que había suprimido la comida cruda de su nevera porque «al levantarme por la mañana veo un trozo de pollo al que le falta un bocado… Puedo comerme medio kilo de jamón o de mortadela… y después levantarme por la mañana y no darme cuenta de que me lo he comido y preguntar: ¿Quién se ha comido la carne de mi almuerzo?» (Boodman, 2004, p. HE01).

Schenck y cols. (1991) informaron de 19 casos de personas con un historial de ingesta nocturna mientras estaban dormidos, a lo que llamaron **trastorno de ingesta asociado al sueño.** Casi la mitad de los pacientes habían ganado peso debido a sus comidas nocturnas. Una vez que los pacientes se dan cuenta de que comen dormidos, utilizan con frecuencia estratagemas como mantener los alimentos bajo llave o colocar alarmas que los despiertan si intentan abrir la nevera.

El trastorno de ingesta asociado al sueño suele responder bien a agonistas dopaminérgicos o al topiramato, un fármaco anticonvulsivo, y puede ser desencadenado por zolpidem, agonista de benzodiacepinas usado en el tratamiento del insomnio (Howell y Schenk, 2009). El hecho de que se dé un aumento de la incidencia de la ingesta nocturna en los miembros de las familias de personas con este trastorno sugiere que la herencia puede jugar un papel (De Ocampo y cols., 2002).

trastorno de ingesta asociado al sueño Trastorno en el que la persona se levanta de la cama y busca e ingiere alimentos mientras está sonámbula. Por lo general no recuerda el episodio a la mañana siguiente.

RESUMEN INTERMEDIO

www.medilibros.com

Trastornos del sueño

Aunque muchas personas creen que tienen insomnio —que no logran dormir tanto como quisieran—, el insomnio (en sí mismo) no es una enfermedad y puede deberse a depresión, dolor, enfermedad o incluso a ansiedad anticipatoria frente a un acontecimiento agradable. No ha sido hasta hace poco que se han elaborado medicamentos para dormir que no provocan una resaca de aturdimiento y dificultades de concentración al día siguiente. En ocasiones, la causa del insomnio es el síndrome de apnea del sueño, el cual, por lo general, puede subsanarse quirúrgicamente o tratarse mediante una mascarilla que suministra al paciente aire a presión.

La narcolepsia se caracteriza por cuatro síntomas. Las *crisis de sueño* consisten en una irresistible necesidad de dormir, que dura unos cuantos minutos. La *cataplejía* es una parálisis repentina, y durante el episodio la persona permanece consciente. La *parálisis del sueño* es similar a la cataplejía, pero ocurre justo antes de dormirse o al despertar. Las *alucinaciones hipnagógicas* son sueños que tienen lugar durante periodos de parálisis del sueño, justo antes del sueño nocturno. Las crisis de sueño se tratan con estimulantes como la anfetamina, y los otros síntomas con agonistas serotoninérgicos o, con mayor frecuencia, con modafinilo. Los estudios realizados con perros y con seres humanos que padecen narcolepsia indican que este trastorno se debe a alteraciones de un sistema de neuronas que segregan un neuropéptido, conocido como orexina (también llamado hipocretina). El trastorno de conducta durante el sueño REM está provocado por una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los mecanismos cerebrales que producen la parálisis durante el sueño REM. En consecuencia, los pacientes representan sus sueños.

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente durante la fase 4, algunas personas llegan a orinarse en la cama (enuresis nocturna), a andar dormidos (sonambulismo) o a padecer terrores nocturnos. Estos problemas son más frecuentes en niños, que generalmente los superan cuando maduran. Las personas con trastorno de ingesta asociado al sueño

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

buscan e ingieren comida mientras se encuentran en un estado de sonambulismo.

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

Suponga que va a pasar la noche a casa de un amigo y, al oír un ruido extraño en el transcurso de la noche, se levanta de la cama y encuentra a su amigo andando mientras sigue dormido. ¿Cómo podría usted saber si su amigo padece sonambulismo o un trastorno de conducta durante el sueño REM?

¿Por qué dormimos?

Todos sabemos cuán apremiante puede ser la necesidad de dormir y lo fatigados que nos sentimos cuando tenemos que resistirnos a ella y permanecer despiertos. Exceptuando los efectos del dolor intenso y la necesidad de respirar, la somnolencia probablemente sea la motivación más apremiante. Las personas pueden suicidarse negándose a comer o beber, pero incluso los individuos más estoicos no pueden enfrentarse indefinidamente a la necesidad de dormir. El sueño llegará, más pronto o más tarde, no importa lo que se esfuerce la persona por intentar permanecer despierta. Aunque la cuestión no se ha resuelto, la mayoría de los investigadores cree que la principal función del sueño de ondas lentas es permitirle descansar al cerebro. Además, el sueño de ondas lentas y el sueño REM favorecen diferentes tipos de aprendizaje y, al parecer, el REM favorece el desarrollo del cerebro.

Funciones del sueño de ondas lentas

El sueño es un fenómeno universal entre los vertebrados. Hasta donde sabemos, todos los mamíferos y las aves duermen (Durie, 1981). Los reptiles también duermen, y los peces, anfibios, incluso los insectos entran en periodos de inactividad que recuerdan al sueño. Sin embargo, solo los vertebrados de sangre caliente (mamíferos y aves) manifiestan un auténtico sueño REM, con atonía muscular, signos EEG de desincronización cortical y movimientos oculares rápidos. Obviamente, las aves como los flamencos, que duermen sobre una sola pata, no pierden el tono en los músculos que utilizan para mantenerse en pie. Asimismo, animales como el topo, que mueven los ojos muy poco cuando están despiertos, muestran escasos signos de movimientos oculares mientras duermen. Las funciones del sueño REM se examinarán en un apartado posterior.

Parece ser que el sueño es imprescindible para sobrevivir. Esta afirmación se basa en el hecho de que el sueño se da en algunas especies de mamíferos que aparentemente estarían mejor sin él. Por ejemplo, algunas especies de mamíferos marinos han desarrollado un patrón de sueño extraordinario: los hemisferios cerebrales se turnan para dormir, presumiblemente porque esa estrategia permite siempre que al menos un hemisferio esté alerta, impidiendo que el animal se hunda y se ahogue. Además, el ojo contralateral al hemisferio activo permanece abierto. Algunas aves (p. ej., el ánade real) también duermen con solo un hemisferio, manteniendo abierto el ojo contrario para vigilar a posibles depredadores (Rattenborg, Lima y Amlaner, 1999). El delfín morro de botella *(Tursiops truncatus)* y la marsopa *(Phocoena phocoena)* duermen, asimismo, con un hemisferio cada vez (Mukhametow, 1984). La Figura 9.7 muestra registros EEG de los dos hemisferios. Obsérvese que el sueño de ondas lentas tiene lugar en el hemisferio izquierdo y en el derecho de manera independiente (véase la ***Figura 9.7***).

EFECTOS DE LA PRIVACIÓN DE SUEÑO

Cuando nos vemos obligados a perder una noche de sueño nos sentimos muy somnolientos. El hecho de que la somnolencia sea una motivación tan poderosa sugiere que el sueño es necesario para vivir. Si es así, debería ser posible privar de sueño a personas o a animales de laboratorio y observar qué capacidades resultan afectadas. Entonces podríamos deducir la función que tiene el sueño. Sin embargo, los resultados de los estudios de privación de sueño no han sido tan reveladores como los investigadores habían supuesto en un principio.

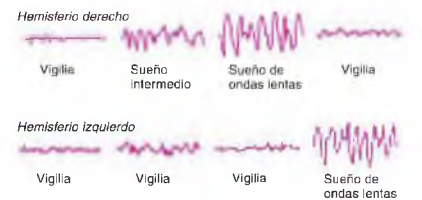


FIGURA 9.7 Sueño en el delfín

Cada hemisferio cerebral duerme por separado; probablemente el animal permanece conductualmente alerta.

(Adaptado de Mukhametov, L. M., in *Sleep Mechanisms*, edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984.)

booksmedicos.org

Estudios con seres humanos. Los estudios de privación de sueño en seres humanos no han obtenido pruebas convincentes de que este sea necesario para mantener el funcionamiento normal del cuerpo. Horne (1978) revisó más de 50 experimentos en los que se había privado de sueño a personas e informó de que en la mayor parte de ellos se había encontrado que no interfería en la capacidad de los individuos para realizar ejercicio físico. Además, los estudios no hallaron signos de una respuesta de estrés fisiológico a la privación de sueño. Por lo tanto, la función primordial del sueño no parece ser que el *cuerpo* descanse y se recupere. Sin embargo, las capacidades cognitivas de los sujetos estaban afectadas: algunas personas referían distorsiones perceptivas, o incluso alucinaciones, y tenían dificultades para concentrarse en tareas mentales. Tal vez el sueño brinda la oportunidad para que el cerebro descanse.

¿Qué les ocurre a los sujetos privados de sueño cuando se les permite volver a dormir? La mayoría de ellos duerme más durante la primera o las dos primeras noches, pero nunca recuperan la totalidad del sueño perdido. En un caso digno de mención, un muchacho de 17 años permaneció despierto durante 264 horas, de forma que pudo obtener un lugar en el *Libro Guinness de los récords mundiales* (Gulevich, Dement y Johnson, 1966). Después de esta proeza, el muchacho durmió durante algo menos de 15 horas y se despertó sintiéndose bien. La segunda noche durmió algo más de 10 horas, y la tercera un poco menos de 9 horas. Unas 67 horas quedaron sin recuperarse. Sin embargo, el porcentaje de recuperación no fue equivalente para todas las fases de sueño: solo se recuperó el 7 % de las fases 1 y 2, mientras que se recuperó el 68 % de la fase 4 del sueño de ondas lentas y el 53 % del sueño REM. Otros estudios (entre ellos, el de Kales y cols., 1970) obtuvieron resultados similares, lo cual sugiere que la fase 4 del sueño y el sueño REM son más importantes que las otras fases.

¿Qué sabemos acerca de las posibles funciones del sueño de ondas lentas? ¿Qué pasa durante el sueño que sea tan importante? Aunque el encéfalo humano solo supone el 2 % del peso corporal total, gasta el 20 % de la energía del organismo durante la vigilia tranquila. Tanto el metabolismo como el flujo sanguíneo cerebral decaen durante el sueño de ondas lentas, disminuyendo durante la fase 4 hasta un 75 % respecto al nivel de vigilia (Sakai y cols., 1979; Buchsbaum y cols., 1989; Maquet, 1995). En particular, las regiones que tienen el nivel más alto de actividad durante la vigilia presentan el nivel más alto de ondas delta —y el nivel más bajo de actividad metabólica— durante el sueño de ondas lentas. Así pues, la presencia de actividad delta en una determinada región del cerebro parece indicar que dicha región está descansando. Como se sabe gracias a las observaciones comportamentales, durante el sueño de ondas lentas las personas no reaccionan a ningún estímulo, salvo a los intensos; y, si se les despierta, actúan de modo torpe y están confusas, como si la corteza cerebral se hubiera desconectado y todavía no hubiera reanudado su funcionamiento. Además, varios estudios han demostrado que perder una sola noche de sueño afecta a la capacidad cognitiva de las personas, por lo que, posiblemente, el cerebro necesita el sueño para alcanzar su máximo rendimiento (Harrison y Horne, 1998; 1999). Estas observaciones sugieren que durante la fase 4 de sueño el cerebro, en efecto, está descansando.

Los datos disponibles en verdad sugieren que el cerebro necesita descansar de forma periódica para recuperarse de los efectos colaterales adversos de su actividad durante la vigilia. Pero ¿cuál es la naturaleza de estos efectos adversos? Siegel (2005) propone que uno de los productos de desecho que origina la elevada tasa metabólica que se asocia con la actividad del cerebro durante la vigilia son los radicales libres, sustancias químicas que contienen al menos un electrón desparejado. Los radicales libres son sustancias muy oxidantes, ya que pueden unirse con electrones de otras moléculas y dañar las células en las que se encuentran, proceso conocido como *estrés oxidativo*. Pues bien, durante el sueño de ondas lentas, la disminución de la tasa de metabolismo permite que los mecanismos de restauración de las células destruyan los radicales libres, impidiendo así sus efectos nocivos. En efecto, Ramanathan y cols. (2002) encontraron pruebas de que una privación prolongada del sueño causa un aumento de los radicales libres en el cerebro de las ratas y provoca estrés oxidativo.

Un trastorno neurológico hereditario, llamado **insomnio familiar letal,** ocasiona lesiones en regiones del tálamo (Sforza y cols., 1995; Gallassi y cols., 1996; Montagna y cols., 2003). Los síntomas de este trastorno, que se relaciona con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y la encefalopatía espongiforme bovina («enfermedad de las vacas locas»), incluyen problemas de atención y memoria, a los que sigue un estado de confusión semejante a un sueño, pérdida de control del sistema neurovegetativo y del sistema endocrino, aumento de la temperatura corporal e insomnio. Los primeros signos de alteración del sueño son disminución de los *spindles* y de los complejos K. A medida que el trastorno evoluciona, el sueño de ondas lentas llega a desaparecer por completo y tan solo persisten breves episodios de sueño REM (sin la atonía muscular asociada). Como su nombre indica, el trastorno es mortal, aunque no se sabe si el insomnio, producido por el daño cerebral, contribuye a los demás síntomas y a la muerte del paciente. No obstante, como se verá en el próximo apartado, cuando se mantienen despiertas indefinidamente a ratas, estas también mueren.

insomnio familiar letal Trastorno heredado, letal, que se caracteriza por insomnio progresivo.

booksmedicos.org

Schenkein y Montagna (2006a, 2006b) describieron el caso de un hombre diagnosticado de un tipo de insomnio familiar letal que habitualmente causa la muerte en un periodo de 12 meses. Debido a que varios familiares habían fallecido por este trastorno, el hombre quería saber qué es lo que debía esperar y solicitó la ayuda de varios médicos para que le administraran medicinas y tratamientos destinados a hacerle dormir. Durante varios meses, los tratamientos le ayudaron a dormir y el sujeto sobrevivió 1 año más de lo que se hubiera esperado. Se necesitarán estudios posteriores para determinar si el aumento del tiempo de supervivencia fue consecuencia directa del aumento del sueño. En cualquier caso, su calidad de vida durante la mayor parte del periodo de su enfermedad mejoró considerablemente.

Estudios con animales de laboratorio. Rechtschaffen y su equipo (Rechtschaffen y cols., 1983, 1989; Rechtschaffen y Bergman 1995, 2002) idearon un procedimiento para impedir dormir a ratas sin forzarlas a hacer ejercicio físico continuamente. (Un grupo control de animales hizo la misma cantidad de ejercicio que el grupo experimental, pero pudo dormir el tiempo normal.)

Los efectos de la privación de sueño fueron graves. Así, mientras que los animales de control se mantuvieron en perfecto estado de salud, los experimentales parecían enfermos y dejaron de mostrar la conducta de acicalarse la piel. Se debilitaron, perdieron la coordinación y la capacidad de regular su temperatura corporal. Aunque empezaron a comer mucho más de lo normal, su índice metabólico llegó a ser tan alto que siguieron perdiendo peso. Finalmente, las ratas murieron. La causa de la muerte no está aún clara. Los cerebros de las ratas parecían normales y no había signos obvios de inflamación o daño en otros órganos internos. Los niveles de hormonas relacionadas con el estrés que presentaban los animales no eran inusualmente altos, por lo que las muertes no podían atribuirse al mero estrés. Si se les había dado una dieta hipercalórica para compensar el aumento de su índice metabólico, las ratas vivían más tiempo, pero acababan falleciendo (Everson y Wehr, 1993). Como veremos más adelante en este capítulo, el daño de determinadas partes del prosencéfalo basal causa insomnio y, si los animales no se recuperan de su falta de sueño, mueren.

Como acabamos de ver, los síntomas del trastorno neurodegenerativo llamado insomnio familiar letal son similares a los efectos de la privación de sueño forzada en ratas. Budka y cols. (1998) informaron de otra semejanza. Estos investigadores estudiaron a cinco pacientes con insomnio familiar letal que, junto con insomnio, pérdida de memoria y disfunción del sistema neurovegetativo, presentaban una importante pérdida de peso.

EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE EL SUEÑO

Los estudios de privación de sueño con sujetos humanos sugieren que el cerebro puede necesitar sueño de ondas lentas para recuperarse de las actividades del día. Otra forma de determinar si el sueño es necesario para que se restablezca el funcionamiento fisiológico es examinar los efectos de la actividad del día sobre el sueño nocturno. Si la función del sueño consiste en compensar los efectos de la actividad desarrollada en las horas de vigilia, cabría esperar que el sueño y el ejercicio estuvieran relacionados. Esto es, deberíamos dormir más después de un día de intenso ejercicio físico que después de un día pasado tranquilamente ante una mesa de oficina.

Sin embargo, los datos sobre la relación existente entre sueño y ejercicio no son muy concluyentes. Por ejemplo, Ryback y Lewis (1971) no observaron cambios en el sueño de ondas lentas ni en el sueño REM de sujetos sanos que estuvieron 6 semanas descansando en la cama. Si el sueño repone el desgaste, podríamos esperar que estas personas hubieran dormido menos. Adey, Bors y Porter (1968) estudiaron el sueño de personas tetrapléjicas y parapléjicas totalmente inmóviles y solo observaron una pequeña disminución del sueño de ondas lentas en comparación con personas no lesionadas. Así pues, aunque el sueño, sin duda, proporciona descanso al organismo, su función básica parece ser otra.

EFECTOS DE LA ACTIVIDAD MENTAL SOBRE EL SUEÑO

Si la principal función del sueño de ondas lentas es permitir que el cerebro descanse y se recupere de la actividad diaria, entonces cabría esperar que una persona pase más tiempo en sueño de ondas lentas después de un día de intensa actividad cerebral. Las tareas que requieren un estado de alerta y actividad mental *aumentan* el metabolismo de glucosa en el cerebro (Roland, 1984), y el aumento más significativo se produce en los lóbulos frontales, donde la actividad de ondas lentas es más intensa durante el sueño no REM. En un experimento que apoya esta interpretación, Huber y cols. (2004) hicieron que los sujetos realizaran una tarea de aprendizaje motor justo antes de dormir. La tarea requería que realizaran con la mano movimientos cuya dirección se indicaba en un panel. Durante el sueño, los sujetos mostraron una actividad de ondas lentas incrementada en la región de la neocorteza que se activó mientras estaban realizando la tarea. Probablemente, el aumento de actividad de estas neuronas corticales requirió más descanso durante el sueño de la siguiente noche. En un estudio de seguimiento, realizado por Huber y cols. (2006), se encontró que inmovilizar un brazo durante 12 horas producía el efecto contrario: en el sueño, las personas presentaban *menos* actividad de

booksmedicos.org

ondas lentas en las regiones de la neocorteza que reciben información somatosensitiva de dicho brazo y controlan sus movimientos.

En un ingenioso estudio, Horne y Minard (1985) hallaron un modo de aumentar la actividad mental que no afecta a la actividad física ni provoca estrés. Estos investigadores pidieron a sujetos que se presentaran a un experimento en el que se suponía que debían pasar unas pruebas destinadas a evaluar capacidades de lectura. Pero, cuando se presentaron, se les dijo que los planes habían cambiado y se les invitó a pasar un día fuera a cargo de los investigadores. (No es de sorprender que los sujetos aceptaran de buen grado.) Pasaron el día visitando una exposición de arte, un centro comercial, un museo, un parque de atracciones, un zoo y una interesante mansión. Después de un pintoresco paseo en coche por el campo vieron una película en un cine local. Se les llevó en coche de un lugar a otro y, desde luego, su temperatura corporal no aumentó debido al ejercicio. Después de la película volvieron al laboratorio de sueño. Dijeron que estaban cansados y se durmieron pronto. La duración de su sueño fue normal y se despertaron descansados. Sin embargo, su sueño de ondas lentas —en particular, la fase 4— aumentó. Después de todo este ejercicio mental, parece ser que el cerebro necesitaba más descanso de lo normal.

Funciones del sueño REM

Está claro que el sueño REM es un periodo de intensa actividad fisiológica: los ojos se mueven rápidamente, la frecuencia cardíaca muestra aceleraciones y desaceleraciones repentinas, la respiración se vuelve irregular y el cerebro aumenta su actividad. Por tanto, no sería razonable esperar que tuviera las mismas funciones que el sueño de ondas lentas. En uno de los primeros estudios sobre los efectos de la privación de sueño REM (Dement, 1960) se observó que, a medida que la privación avanzaba, había que despertar a los sujetos desde esta fase del sueño con mayor frecuencia; es decir, se acrecentaba la «presión» para entrar en sueño REM. Además, tras varios días de privación de sueño REM, los sujetos presentaban un **fenómeno de rebote** cuando se les permitía dormir normalmente: presentaban un porcentaje mucho mayor de lo normal del sueño de la noche de recuperación en sueño REM. Dicho rebote sugiere que se necesita una cierta cantidad de sueño REM —en otras palabras, que el sueño REM está controlado por un mecanismo regulador—. Por tanto, si la privación selectiva produce una falta de sueño REM, esta falta se compensa más tarde, cuando se permite un sueño sin interrupciones.

Durante mucho tiempo a los investigadores les ha sorprendido que la proporción mayor de sueño REM se produzca durante la fase más activa del desarrollo cerebral. Pudiera ser, por lo tanto, que el sueño REM intervenga en este proceso (Siegel, 2005). Los que nacen con encéfalos inmaduros, como hurones y humanos, pasan mucho más tiempo en la fase REM que aquellos cuyos encéfalos ya están bien desarrollados al nacer, como cobayas o reses (Roffwarg, Muzio y Dement, 1966; Jouvet-Mounier, Astic y Lacote, 1970). Pero, si la función del sueño REM es favorecer el desarrollo del cerebro, ¿por qué los adultos tienen sueño REM? Una posibilidad es que el sueño REM facilite los grandes cambios cerebrales que ocurren durante el desarrollo, pero también facilita algunos cambios más sencillos responsables del aprendizaje que se producen en etapas posteriores de la vida. Como veremos en el siguiente apartado, los datos existentes sugieren que el sueño REM facilita el aprendizaje (aunque también lo hace el sueño de ondas lentas).

Sueño y aprendizaje

Las investigaciones realizadas tanto con seres humanos como con animales de laboratorio indican que el sueño hace algo más que permitir que el cerebro descanse: también ayuda a la consolidación de la memoria a largo plazo (Marshall y Born, 2007). De hecho, el sueño de ondas lentas y el sueño REM juegan papeles diferentes en la consolidación de la memoria.

Como veremos en el Capítulo 13, existen dos categorías principales de memoria a largo plazo: la *memoria declarativa* (también llamada *memoria explícita*) y la *memoria no declarativa* (también llamada *memoria implícita*). La memoria declarativa incluye aquellos recuerdos de los cuales puede hablar la gente, como los de episodios pasados de su vida. También incluye recuerdos de las relaciones entre estímulos o acontecimientos, como relaciones espaciales entre demarcaciones o zonas que nos permiten navegar u orientarnos en nuestro entorno. La memoria no declarativa incluye los recuerdos que se han adquirido mediante experiencia y práctica que no implican necesariamente un intento de «memorizar» la información, como aprender a conducir un automóvil, lanzar y coger una pelota o reconocer la cara de una persona. Los estudios han encontrado que el sueño de ondas lentas y el sueño REM juegan papeles diferentes en la consolidación de la memoria declarativa y la no declarativa.

Antes de exponer los resultados de estos estudios, analicemos el nivel de consciencia de una persona sumida en cada una de estas fases del sueño. Durante el sueño REM, la persona suele tener un alto nivel de

fenómeno de rebote Aumento de la frecuencia o la intensidad de un fenómeno después de que se haya suprimido temporalmente. Por ejemplo, el aumento de sueño REM que se observa después de un periodo de privación del mismo.

www.medilib.ir

booksmedicos.org

consciencia. Así, si despertamos a alguien durante el sueño REM, estará alerta y despejado y normalmente podrá describir los detalles del sueño que está teniendo. Sin embargo, si le despertamos durante el sueño de ondas lentas, se encontrará aturdido y confuso y, por lo general, podrá decirnos muy poco de lo que estaba ocurriendo en su mente. Así pues, ¿cuáles son, en su opinión, las fases del sueño que contribuyen a la consolidación de la memoria declarativa y de la no declarativa?

Podríamos haber pensado que el sueño REM estaría asociado con la memoria declarativa y el sueño de ondas lentas con la no declarativa. Sin embargo, ocurre justo lo contrario. Revisemos los datos de dos estudios que examinaron los efectos de una breve siesta diurna en la consolidación de la memoria. Mednick, Nakayama y Stickgold (2003) hicieron que los sujetos aprendieran una tarea de discriminación visual no declarativa a las 9 de la mañana. La capacidad de los sujetos para realizar dicha tarea se examinó 10 horas después, a las 7 de la tarde. Algunos, pero no todos, los sujetos durmieron una siesta de 90 minutos durante el día entre el entrenamiento en la tarea y la prueba de evaluación del rendimiento. Los investigadores registraron el EEG de los sujetos mientras dormían para determinar cuáles de ellos habían tenido sueño REM y cuáles no (obviamente, todos habían tenido sueño de ondas lentas, ya que esta fase del sueño siempre ocurre antes del sueño REM en individuos sanos). Y encontraron que el rendimiento de los sujetos que no habían dormido esa siesta fue peor cuando se les examinó a las 7 de la tarde de lo que había sido al final del entrenamiento. Los sujetos que solo habían tenido sueño de ondas lentas rindieron aproximadamente lo mismo en la prueba que lo que habían rendido al final del entrenamiento. Sin embargo, el rendimiento de los sujetos que habían tenido sueño REM fue significativamente mejor. Así pues, el sueño REM facilitó marcadamente la consolidación de la memoria de un recuerdo no declarativa (véase la ***Figura 9.8***).

En el segundo estudio, Tucker y cols. (2006) entrenaron a sujetos en dos tareas: una tarea declarativa (aprender una lista de pares de palabras) y una tarea no declarativa (aprender a trazar el contorno de un dibujo mirando este en un espejo —dibujo en espejo—). Después de ello, se les permitió a algunos sujetos dormir una siesta de aproximadamente 1 hora, se registró su EEG y se les despertó antes de que entraran en sueño REM. Seis horas después del entrenamiento, se examinó el rendimiento de los sujetos en las dos tareas. Los investigadores hallaron que, en comparación con los sujetos que habían permanecido despiertos, una siesta compuesta tan solo por sueño de ondas lentas aumentaba el rendimiento de los sujetos en la tarea declarativa, pero no tenía efectos en la no declarativa (véase la ***Figura 9.9***).

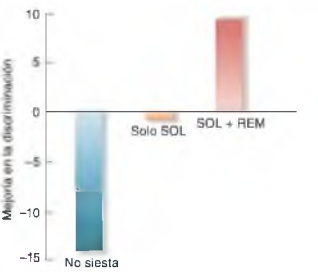


FIGURA 9.8 Sueño REM y aprendizaje

Tan solo después de una siesta de 90 minutos en la que hubo tanto sueño de ondas lentas (SOL) como sueño REM se observó una mejoría en el rendimiento de las personas en una tarea de discriminación visual no declarativa.

(Basado en datos de Mednick, Nakayama, and Strickgold, 2003.)

De modo que estos dos experimentos (y otros muchos que no se describen aquí) indican que el sueño REM facilita la consolidación de la memoria no declarativa y que el sueño de ondas lentas facilita la consolidación de la memoria declarativa.

Peigneux y cols. (2004) hicieron que sujetos humanos aprendieran un trayecto en una ciudad de realidad virtual, tarea muy parecida a la que lleva a cabo una persona cuando aprende un trayecto en una ciudad real.

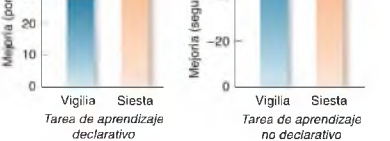


FIGURA 9.9 Papel del sueño de ondas lentas en el aprendizaje

Los sujetos aprendieron una tarea de aprendizaje declarativo (lista de pares de palabras) y una tarea de aprendizaje no declarativo (dibujo en espejo). Después de una siesta en la que únicamente hubo sueño de ondas lentas, solo demostraron un mejor rendimiento los sujetos que habían aprendido la tarea de aprendizaje declarativo, en comparación con los sujetos que habían permanecido despiertos.

(Basado en datos de Mednick, Nakayama, and Stickgold, 2003.)

booksmedicos.org

Así, ha de aprender localizaciones relativas de zonas y calles que las conectan de manera que pueda encontrar un lugar determinado cuando el experimentador le sitúa en diversos puntos de partida. Como veremos en el Capítulo 13, el hipocampo juega un papel clave en aprendizajes de este tipo. Peigneux y sus colaboradores utilizaron pruebas de neuroimagen funcional del cerebro para determinar el grado de actividad cerebral regional, encontrando que se activaban las mismas regiones del hipocampo durante el aprendizaje de la ruta que durante el sueño de ondas lentas de la noche siguiente al aprendizaje. Esta pauta *no* se encontró durante el sueño REM.

Con una tarea de recorridos similar, de realidad virtual, Wamsley y cols. (2010) despertaron a sus voluntarios del sueño de ondas lentas durante la siesta vespertina que siguió al entrenamiento, y les pidieron que refirieran todo aquello que se les estuviera pasando por la cabeza. Encontraron que las personas cuyos pensamientos estaban relacionados con la tarea lo hacían mucho mejor en una sesión posterior de la actividad de recorridos que aquellos que no referían esos pensamientos. Así pues, aunque las personas despertadas en la fase de ondas lentas casi nunca cuentan narrativas oníricas, el encéfalo durmiente ensaya la información adquirida durante el periodo de vigilia previo (véase la ***Figura 9.10***).

Muchos estudios con animales de laboratorio han registrado directamente la actividad de neuronas individuales del cerebro de un animal. También estos estudios indican que, al parecer, el cerebro repasa durante el sueño de ondas lentas la información aprendida recientemente (O'Neill y cols., 2010). En el Capítulo 13 se revisan estos datos y se describen las investigaciones sobre los principales mecanismos cerebrales.

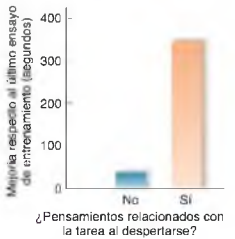


FIGURA 9.10 Pensar en experiencias pasadas durante el sueño

El gráfico muestra el mejor resultado de las personas que, al despertarse, refirieron estar pensando en una tarea de recorridos de realidad virtual que habían aprendido el día anterior.

(Basado en datos de Wamsley et al., 2010.)

RESUMEN INTERMEDIO

¿Por qué dormimos?

Las dos principales explicaciones de la función del sueño son que cumple una función adaptativa o que proporciona un periodo de restauración. El hecho de que todos los vertebrados duerman, incluidos algunos que parece que estarían mejor sin hacerlo, sugiere que el sueño es algo más que una respuesta adaptativa.

En los seres humanos, los efectos de varios días de privación de sueño incluyen distorsiones perceptivas y (en ocasiones) leves alucinaciones y dificultad para realizar tareas que requieren una concentración prolongada. Estos efectos sugieren que la privación de sueño perjudica el funcionamiento cerebral. Las fases profundas del sueño de ondas lentas parecen ser las más importantes y quizá su función sea permitirle al cerebro que descanse y se recupere. El insomnio familiar letal es un trastorno hereditario que provoca degeneración de zonas del tálamo, dificultades de atención y memoria, un estado similar al sueño, pérdida de control del sistema neurovegetativo y del sistema endocrino, insomnio y muerte. Las ratas a las que se priva de sueño acaban por morir. Sus síntomas incluyen un aumento de la temperatura corporal y del metabolismo, ingesta voraz y pérdida de peso, pero no signos claros de una respuesta de estrés.

La principal función del sueño no parece ser dar al organismo una oportunidad para que se reponga del desgaste que ha tenido durante las horas de vigilia. Los cambios en la cantidad de ejercicio físico que realiza una persona no alteran significativamente la cantidad de sueño que esta necesita en la noche siguiente. En lugar de ello, la función más importante

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

del sueño de ondas lentas parece ser disminuir el metabolismo del cerebro y permitirle que descanse. A favor de esta hipótesis, hay investigaciones que han demostrado que, en efecto, el sueño de ondas lentas reduce el metabolismo cerebral, y que un aumento de actividad mental (el experimento de la invitación sorpresa) puede ocasionar un aumento del sueño de ondas lentas en la noche siguiente.

Las funciones del sueño REM se conocen aún menos que las del sueño de ondas lentas. Puede favorecer el desarrollo cerebral y el aprendizaje. Tanto el sueño REM como el sueño de ondas lentas favorecen el aprendizaje: el sueño REM facilita el aprendizaje no declarativo, y el sueño de ondas lentas facilita el aprendizaje declarativo.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Los datos expuestos en este apartado sugieren que la principal función del sueño es permitir que el cerebro descanse. Pero ¿podría tener el sueño otras funciones?, ¿podría servir, por ejemplo, como una respuesta adaptativa, al mantener a los animales fuera de peligro *al tiempo que* proporciona cierto reposo cerebral? El investigador del sueño William Dement señaló que una de las funciones de los pulmones es la comunicación. Obviamente, la *función primordial* de nuestros pulmones es proporcionar oxígeno y eliminar el dióxido de carbono, y esta función explica la evolución del sistema respiratorio. Pero podemos utilizar asimismo nuestros pulmones para hacer vibrar nuestras cuerdas vocales y generar los sonidos que utilizamos para hablar, de modo que también juegan un papel en la comunicación. Otras funciones de nuestros pulmones son calentar nuestras manos frías (soplando en ellas), avivar fuegos al soplar sobre carbones encendidos o apagar velas. Bajo esta perspectiva, ¿podría pensar el lector en algunas otras funciones útiles del sueño?

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

Hasta ahora se ha analizado la naturaleza del sueño, los problemas a él asociados y sus funciones. Ahora es el momento de examinar lo que han descubierto los experimentadores sobre los mecanismos fisiológicos responsables de la conducta de dormir y de su contrapartida, la vigilia con alerta.

Control químico del sueño

Como se ha visto, el sueño es un proceso *regulado;* es decir, si a un organismo se le priva de sueño de ondas lentas o de sueño REM, cuando se le permita dormir recuperará al menos una parte del sueño perdido. Además, la cantidad de sueño de ondas lentas que tiene una persona durante una siesta diurna se descuenta de la cantidad de este tipo de sueño que tendrá durante la noche siguiente (Karacan y cols., 1970). Estos hechos sugieren que existe un mecanismo fisiológico que controla la cantidad de sueño que necesita un organismo —en otras palabras, lleva la cuenta de la cantidad de falta o «deuda» de sueño que adquirimos durante las horas de vigilia—. ¿Cuál podría ser este mecanismo?

La explicación más sencilla sería que el organismo, durante la vigilia, produce una sustancia que induce el sueño, que se va acumulando y que se elimina durante el sueño. Cuanto más tiempo permanezca alguien despierto, más tiempo deberá dormir para que se degrade esa sustancia. Y dado que la privación de sueño REM produce una deuda de sueño independiente, ha de haber dos sustancias, una para cada tipo de sueño (REM o no REM).

¿Dónde podrían producirse estas sustancias? No parecen encontrarse en la circulación general del organismo. Como se vio anteriormente, los hemisferios cerebrales del delfín morro de botella duermen en momentos diferentes (Mukhametov, 1984); por lo tanto, si el sueño estuviera controlado por sustancias químicas existentes en la sangre, ambos hemisferios dormirían al mismo tiempo. Esta observación sugiere que, si el sueño está controlado por sustancias químicas, estas se producen en el interior del cerebro y actúan allí. Oleksenko y cols. (1992) obtuvieron pruebas indicativas de que cada hemisferio cerebral contrae su propia deuda de sueño. Para ello, impidieron el sueño de un delfín morro de botella solo en un hemisferio y, cuando dejaron que el animal durmiera normalmente, observaron un rebote de sueño de ondas lentas solo en el hemisferio que había sido privado de sueño.

Benington, Kodali y Heller (1995) sugirieron que un neurotransmisor nucleósido, la **adenosina,** podría desempeñar una importante función en el control del sueño, y los estudios posteriores han apoyado su hipótesis. Como se ha visto en el Capítulo 2, los astrocitos mantienen una pequeña reserva de nutrientes en forma de

adenosina Neuromodulador que liberan las neuronas relacionadas con niveles elevados de actividad metabólica. Puede desempeñar un papel importante en el inicio del sueño.

booksmedicos.org

glucógeno —un hidrato de carbono insoluble que también se almacena en el hígado y los músculos—, que en periodos de aumento de la actividad cerebral se convierte en combustible para las neuronas. Así, una vigilia prolongada causa una disminución del nivel de glucógeno en el cerebro (Kong y cols., 2002), lo que a su vez provoca un incremento del nivel de adenosina extracelular, lo cual ejerce un efecto inhibidor sobre la actividad neural. Esta acumulación de adenosina actúa como una sustancia que induce el sueño. Durante el sueño de ondas lentas, las neuronas del cerebro descansan y los astrocitos renuevan su almacén de glucógeno (Basheer y cols., 2004; Wigren y cols., 2007). Si la vigilia se prolonga, se acumula aún más adenosina, lo cual inhibe la actividad neural y produce los efectos cognitivos y emocionales que se observan durante la privación del sueño. (Como se ha visto en el Capítulo 4, la cafeína bloquea los receptores de adenosina. No hace falta explicar los efectos de la cafeína sobre la falta de sueño.) Halassa y cols. (2009) prepararon una mutación dirigida en encéfalos de ratones que interfería con la liberación de adenosina por parte de los astrocitos. Como resultado, los animales pasaban menos tiempo del normal en el sueño de ondas lentas.

Como todos sabemos, las personas tienen distintas necesidades de sueño. Los datos científicos indican que ciertos factores genéticos afectan a la duración habitual del sueño de ondas lentas de un individuo. Rétey y cols. (2005) descubrieron uno de estos factores, la variabilidad en el gen que codifica una enzima, la adenosina-desaminasa, dedicada a la degradación de adenosina. Los investigadores encontraron que las personas con el alelo G/A de este gen, responsable de una forma de la enzima que degrada la adenosina más despacio, pasaban cerca de 30 minutos más en el sueño de ondas lentas que las personas con el alelo G/G, más frecuente. Las concentraciones de adenosina de los individuos con el alelo G/A disminuían más lentamente durante el sueño de ondas lentas y, por tanto, esta fase del sueño duraba más en esas personas.

La función de la adenosina en tanto que factor promotor del sueño se expondrá más adelante en este capítulo, en el apartado dedicado al control neural del sueño.

Control neural del *arousal*

Como hemos visto, el sueño no es un estado unitario, sino que se compone de varias fases diferentes con características muy distintas. El estado de vigilia, asimismo, tampoco es uniforme; algunas veces estamos alerta y atentos, mientras que otras apenas nos damos cuenta de lo que ocurre a nuestro alrededor. Por descontado, la somnolencia afecta a la vigilia: si estamos tratando de mantenernos despiertos, el esfuerzo puede disminuir nuestra capacidad para concentrarnos en otras cosas. Pero las observaciones de la vida diaria sugieren que, incluso cuando no estamos somnolientos, nuestro nivel de alerta puede variar. Por ejemplo, cuando vemos algo muy interesante (o aterrador, o simplemente sorprendente) sentimos que nos activamos y somos más conscientes de lo que nos rodea.

Circuitos de neuronas que segregan al menos cinco neurotransmisores diferentes intervienen en algún aspecto del nivel de alerta y vigilia de un animal —lo que frecuentemente se denomina *arousal* (o nivel de activación)—: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina y orexina.

ACETILCOLINA

Uno de los principales neurotransmisores implicados en el nivel de activación (especialmente, de la corteza cerebral) es la acetilcolina. Dos grupos de neuronas colinérgicas, uno localizado en la protuberancia y otro en el prosencéfalo basal, producen activación y desincronización cortical cuando se estimulan (Jones, 1990; Steriade, 1996), mientras que un tercer grupo, situado en el *septum* medial, controla la actividad del hipocampo.

Desde hace tiempo, los investigadores saben que los agonistas colinérgicos disminuyen los signos EEG de activación cortical y que los antagonistas colinérgicos los aumentan (Vanderwolf, 1992). Marrosu y cols. (1995) utilizaron sondas de microdiálisis para cuantificar la liberación de acetilcolina en el hipocampo y la neocorteza, dos regiones cuya actividad se relaciona estrechamente con el nivel de alerta y activación comportamental de un animal. Encontraron que los niveles de ACh en estas regiones eran altos tanto durante la vigilia como durante el sueño REM —periodos durante los cuales el EEG presentaba actividad desincronizada—, pero bajos durante el sueño de ondas lentas (véase la ***Figura 9.11***).

Rasmusson, Clow y Szerb (1994) estimularon eléctricamente una región de la protuberancia dorsal, hallando que la estimulación activaba la corteza cerebral y aumentaba la liberación de acetilcolina en esa región en un 350 % (medido mediante sondas de diálisis). Un grupo de neuronas colinérgicas localizadas en el prosencéfalo basal constituye una parte esencial de la vía responsable de este efecto. Si esas neuronas se desactivaban mediante la infusión de un anestésico local o de fármacos que bloquean la transmisión sináptica, los efectos activadores de la estimulación pontina se abolían. Por el contrario, Cape y Jones (2000) encontraron que los compuestos que activan estas neuronas provocan vigilia. Lee y cols. (2004) encontraron que la mayoría de las neuronas del prosencéfalo basal mostraban una alta frecuencia de descarga, tanto durante la vigilia como durante el sueño REM, y una baja frecuencia durante el sueño de ondas lentas.

booksmedicos.org

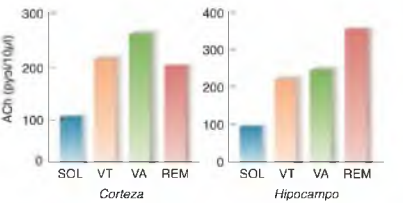


FIGURA 9.11 Liberación de acetilcolina durante el ciclo sueño-vigilia

La acetilcolina se libera en la corteza y el hipocampo. REM = sueño REM; SOL = sueño de ondas lentas; VA = vigilia activa; VT = vigilia tranquila.

(Basado en datos de Marrosu et al., 1995.)

NORADRENALINA

Ya hace años que los científicos saben que agonistas catecolaminérgicos como la anfetamina producen *arousal* y falta de sueño, efectos que al parecer están mediados principalmente por el sistema noradrenérgico del ***locus coeruleus* (LC),** localizado en la protuberancia dorsal. De las neuronas del *locus coeruleus* surgen axones con abundantes ramificaciones que liberan noradrenalina (desde los engrosamientos axónicos) por toda la neocorteza, el hipocampo, el tálamo, la corteza del cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo; por lo tanto, posiblemente afecten a amplias e importantes regiones del cerebro.

Aston-Jones y Bloom (1981) registraron la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC a lo largo del ciclo de vigilia-sueño en ratas no inmovilizadas y encontraron que esta actividad estaba estrechamente relacionada con la activación comportamental. Así, la frecuencia de descarga de estas neuronas, que era alta durante la vigilia, baja durante el sueño de ondas lentas y casi nula durante el sueño REM, aumentó espectacularmente pocos segundos después del despertar (véase la ***Figura 9.12***).

Carter, Yizhar y Chikahisa (2010) emplearon un vector vírico para insertar los genes de dos proteínas fotosensibles, ChR2 y NpHR, en células noradrenérgicas del *locus coeruleus*. Como vimos en el Capítulo 5, la exposición de ChR2 a la luz azul activa las neuronas, y la exposición de NpHR a la luz amarilla las inhibe. Los experimentos anteriores, que usaron estimulación eléctrica o química, activaban muchas neuronas en el *locus coeruleus* y sus alrededores, produciendo así efectos que no eran específicos de las neuronas noradrenérgicas. Carter y sus colaboradores encontraron que la estimulación de las neuronas causaba inmediatamente el despertar, y que su inhibición reducía la vigilia y aumentaba el sueño de ondas lentas.

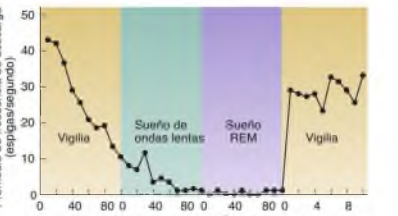


FIGURA 9.12 Noradrenalina y ciclo sueño-vigilia

Este gráfico muestra la actividad de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* durante la vigilia y diversas fases del sueño en ratas con libertad de movimientos.

(Tomado de Aston-Jones, G., and Bloom, F. E. *The Journal of Neuroscience*, 1981, 1, 876-886. Copyright 198*, The Society for Neuroscience.)

La mayoría de los investigadores opinan que la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC refuerza la vigilia de un animal, su capacidad de prestar atención a los estímulos del entorno. Por ejemplo, Aston Jones y cols. (1994) registraron la actividad eléctrica de neuronas noradrenérgicas del LC en monos mientras estos realizaban una tarea que les exigía estar atentos a la aparición de un estímulo determinado en una pantalla. Los investigadores observaron que los monos obtenían el mejor rendimiento cuando la frecuencia de descarga de las neuronas del LC era alta, pero después de que los monos hubieran practicado largo tiempo la tarea, la frecuencia de descarga de las neuronas disminuyó, e igual sucedió con el rendimiento de los animales. Estos resultados apoyan la conclusión de que la activación de las neuronas del LC (y de su liberación de noradrenalina) refuerza la vigilia.

SEROTONINA

Un tercer neurotransmisor, la serotonina (5-HT), al parecer interviene, asimismo, en la activación de la conducta. Casi todas las neuronas serotoninérgicas del cerebro se localizan en los **núcleos del rafe,** que se sitúan en la región bulbar y pontina de la formación reticular. Los axones de estas neuronas proyectan a muchas zonas del cerebro, entre ellas el tálamo, el hipotálamo, los núcleos basales, el

▷ ***locus coeruleus* (LC)** Grupo de somas celulares noradrenérgicos de coloración oscura localizado en la protuberancia, cerca del extremo rostral del suelo del cuarto ventrículo. Participa en el control del estado de *arousal* y la vigilia.

▷ **núcleos del rafe** Grupo de núcleos que se localizan, a lo largo de la línea media, en la formación reticular del bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo. Contienen neuronas serotoninérgicas.

booksmedicos.org

hipocampo y la neocorteza. La estimulación de los núcleos del rafe produce actividad locomotora y *arousal* cortical (registrado mediante EEG), mientras que la PCPA, una sustancia química que impide la síntesis de serotonina, reduce el *arousal* cortical (Peck y Vanderwolf, 1991).

Jacobs y Fornal (1999) sugirieron que una contribución específica de las neuronas serotoninérgicas a la activación es la de facilitar los movimientos automáticos y continuos, como caminar, masticar y la conducta de acicalamiento. Por otra parte, cuando un animal está dando respuestas de orientación a un estímulo nuevo, la actividad de las neuronas serotoninérgicas se reduce. Quizás las neuronas serotoninérgicas jueguen un papel en facilitar la actividad que se está llevando a cabo y suprimir el procesamiento de información sensitiva, impidiendo reacciones que podrían interrumpir la actividad que se está realizando.

La Figura 9.13 muestra la actividad de neuronas serotoninérgicas, registrada por Trulson y Jacobs (1979). Como puede verse, estas neuronas, al igual que las neuronas noradrenérgicas estudiadas por Aston-Jones y Bloom (1981), alcanzaron su máxima actividad durante la vigilia, su frecuencia de descarga disminuyó durante el sueño de ondas lentas y se redujo prácticamente a cero durante el sueño REM. No obstante, una vez finalizado el periodo de sueño REM, las neuronas volvieron a activarse marcadamente durante un cierto tiempo (véase la ***Figura 9.13***).

HISTAMINA

El cuarto neurotransmisor implicado en el control de la vigilia y el *arousal* es la **histamina,** sustancia química que se sintetiza a partir de la L-histidina, un aminoácido. Sin duda, el lector sabrá que los antihistamínicos que se emplean para tratar alergias pueden causar somnolencia, y lo hacen bloqueando los receptores cerebrales de histamina H_1. Sin embargo, los antihistamínicos más recientes no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no causan somnolencia.

Los somas celulares de las neuronas histaminérgicas se localizan en el **núcleo tuberomamilar (NTM)** del hipotálamo, situado en la base del cerebro justo en la zona rostral a los cuerpos mamilares. Los axones de estas neuronas proyectan principalmente a la corteza cerebral, el tálamo, los núcleos basales, el prosencéfalo basal y otras regiones del hipotálamo. Las proyecciones a la corteza cerebral aumentan directamente la activación cortical y el *arousal*, mientras que las proyecciones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y la protuberancia dorsal lo hacen indirectamente, aumentando la liberación de acetilcolina en la corteza cerebral (Khateb y cols., 1995; Brown, Stevens y Haas, 2001). La actividad de las neuronas histaminérgicas es alta durante la vigilia, pero baja durante el sueño de ondas lentas y durante el sueño REM (Steiniger y cols., 1996). Además, la inyección de fármacos que impiden la síntesis de histamina o bloquean los receptores de histamina H_1 disminuye la vigilia y reduce el sueño (Lin, Sakai y Jouvet, 1998). Asimismo, la infusión de histamina en la región del prosencéfalo basal de ratas causa un incremento de la vigilia y una disminución del sueño no REM (Ramesh y cols., 2004).

Aun cuando la histamina juega claramente un importante papel en la vigilia y el *arousal*, los datos existentes sugieren que comparte el control de la vigilia con otros neurotransmisores, revisados en este apartado. Por ejemplo, Parmentier y cols. (2002) encontraron que ratones con una mutación dirigida que bloquea la síntesis de la histamina mostraban una cantidad normal de vigilia espontánea. Sin embargo, los animales mostraron menor grado de *arousal* en respuesta a estímulos ambientales. Por ejemplo, cuando se sitúa a ratones normales en un ambiente novedoso, permanecen despiertos entre 2 y 3 horas, pero los ratones privados de histamina caen dormidos en pocos minutos. En la misma línea, Takahashi, Lin y Sakai (2006) hallaron que las neuronas histaminérgicas no respondían a estímulos ambientales a menos que los estímulos indujeran un estado de atención evidente. Gerashchenko y cols. (2004) han sugerido que los sistemas cerebrales de *arousal* favorecen la

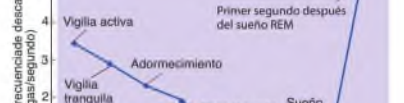


FIGURA 9.13 Serotonina y ciclo sueño-vigilia

En esta figura se representa la actividad de las neuronas serotoninérgicas (que segregan 5-HT) de los núcleos del rafe dorsal durante la vigilia y diversas fases del sueño en gatos con libertad de movimientos.

(Adaptado de Trulson, M. E., and Jacobs, B. L. *Brain Research*, 1979, 163, 135-150. Reproducido con autorización.)

▷ **histamina** Neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido histidina; muy importante en el mantenimiento de la vigilia y el *arousal*.

▷ **núcleo tuberomamilar (NTM)** Núcleo de la región ventral posterior del hipotálamo que se sitúa por delante de los cuerpos mamilares. Contiene neuronas histaminérgicas implicadas en la activación cortical y comportamental.

booksmedicos.org

vigilia en momentos diferentes o en situaciones distintas, y que ninguno de estos sistemas juega un papel crítico en todas las situaciones.

OREXINA

Como se expuso en el apartado sobre los trastornos del sueño, la causa de la narcolepsia es la degeneración de neuronas orexinérgicas en los seres humanos y la carencia, hereditaria, de receptores de orexina B en los perros. Los somas celulares de las neuronas que segregan orexina (también llamada hipocretina, como hemos visto) se localizan en el hipotálamo lateral. Aunque solo hay unas 7.000 neuronas orexinérgicas en el cerebro humano, los axones de esas neuronas proyectan a casi todo el cerebro, incluida la corteza cerebral y todas las regiones implicadas en el *arousal* y la vigilia, entre ellas el *locus coeruleus*, los núcleos del rafe, el núcleo tuberomamilar y las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal y el prosencéfalo basal (Sakurai, 2007). Por tanto, la orexina ejerce un efecto excitador en todas estas regiones.

Mileykovskiy, Kiyashchenko y Siegel (2005) registraron la actividad de neuronas orexinérgicas individuales en ratas no anestesiadas, encontrando que las neuronas descargaban con una frecuencia alta durante el estado de alerta o vigilia activa, y con una frecuencia baja durante los estados de vigilia tranquila, sueño de ondas lentas y sueño REM. La frecuencia de descarga más alta se dio cuando las ratas realizaban una actividad de exploración (véase la ***Figura 9.14***).

Adamantidis y sus colaboradores usaron la transferencia genética para insertar proteína ChR2 en neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral de ratones (Adamantidis, Carter y de Lecea, 2010). Descubrieron que la activación de estas neuronas con luz azul despertaba a los animales, ya estuvieran en sueño REM o no REM.

Como vimos anteriormente, la narcolepsia suele tratarse con modafinilo, fármaco que suprime la somnolencia asociada a este trastorno. Ishizuka, Murotani y Yamatodani (2010) encontraron que los efectos promotores de la alerta del modafinilo se deben a que estimula la liberación de orexina en el NTM, lo que, a su vez, activa las neuronas histaminérgicas de esa área.

Control neural del sueño de ondas lentas

El sueño está controlado por tres factores: *homeostáticos, alostáticos* y *circadianos*. Si pasamos mucho tiempo sin dormir, finalmente nos sentiremos adormilados, y una vez que nos venza el sueño, probablemente dormiremos más de lo habitual y compensemos, al menos parcialmente, el sueño perdido. Este control del sueño es de tipo *homeostático*, y se rige por los principios que regulan

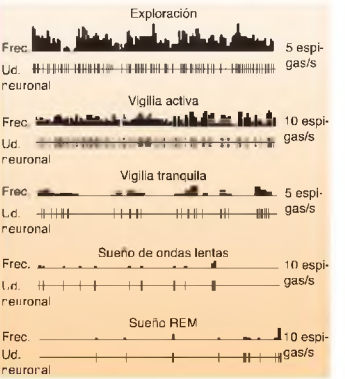


FIGURA 9.14 Orexina y ciclo sueño-vigilia

Este gráfico muestra la actividad de neuronas orexinérgicas individuales durante distintas fases de sueño y la vigilia.

(Tomado de Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., and Siegel, J. M. Neuron, 2005, 46, 787-798. Reproducido con autorización.)

nuestra ingesta de comida y bebida, descritos en el Capítulo 12. Pero en ciertos casos es importante permanecer despiertos, como cuando nos sentimos amenazados por una situación peligrosa o si estamos deshidratados y buscamos agua para beber. Este control del sueño es *alostático*, término que hace referencia a las reacciones ante acontecimientos externos estresantes (peligro, falta de agua y demás) que se anteponen al control homeostático. Por último, los factores *circadianos*, o factores del momento del día, tienden a restringir nuestro periodo de sueño a una parte concreta del ciclo día/noche (el control circadiano de los ciclos de sueño se describe en la última sección del capítulo).

Como vimos anteriormente, el factor homeostático primario que controla el sueño es la presencia o ausencia de adenosina, sustancia química que se acumula en el encéfalo a lo largo de la vigilia y es destruida durante el sueño de ondas lentas. El control alostático está mediado básicamente por las respuestas hormonales y neuronales ante situaciones estresantes (descritas en el Capítulo 11) y por neuropéptidos (como la orexina) implicados en el hambre y la sed.

Este apartado describe los circuitos neuronales que controlan el sueño de ondas lentas y los mecanismos por los que la adenosina ejerce su efecto homeostático. Cuando estamos despiertos y alerta, la mayor parte de las neuronas de nuestro cerebro —especialmente las del

booksmedicos.org

prosencéfalo— están activas, lo que nos permite prestar atención a la información sensitiva y procesar dicha información, pensar en lo que estamos percibiendo, recuperar y pensar en nuestros recuerdos, y dedicarnos a una serie de conductas que tenemos que llevar a cabo durante el día. El nivel de actividad cerebral está controlado en gran medida por cinco grupos de neuronas de *arousal*, descritos en el apartado previo. Un alto nivel de actividad de estas neuronas nos mantiene despiertos y un nivel bajo nos lleva al sueño.

Pero ¿qué controla la actividad de las neuronas de *arousal*, ¿qué hace que esta actividad decaiga, conduciéndonos, por lo tanto, al sueño? El primer intento de responder a dicha pregunta lo representan las meticulosas observaciones de un neurólogo vienés, Constantin von Economo, a comienzos del siglo XX. Este se percató de que los pacientes afectados por un nuevo tipo de encefalitis que estaba arrasando Europa y Norteamérica presentaban una grave alteración del sueño y la vigilia (Triarhou, 2006): la mayoría dormía excesivamente, despertándose tan solo para comer y beber. (Actualmente diríamos que se despertaban por factores alostáticos.) Según von Economo, estos pacientes tenían una lesión cerebral en la confluencia del tronco del encéfalo y el prosencéfalo, en un lugar que podría destruir los axones de las neuronas de *arousal* que ingresan al prosencéfalo. Algunos pacientes, sin embargo, mostraban los síntomas opuestos: dormían tan solo unas cuantas horas al día. Aunque se sentían cansados, les costaba dormirse y solían despertarse poco después. Von Economo informó de que estos pacientes con insomnio tenían una lesión en la región anterior del hipotálamo. Ahora sabemos que dicha región, generalmente llamada *área preóptica*, es la más implicada en el control del sueño. En el área preóptica hay neuronas cuyos axones establecen sinapsis inhibidoras con las neuronas cerebrales de *arousal*. Cuando nuestras neuronas preópticas (llamémoslas *neuronas del sueño*) se activan, suprimen la actividad de nuestras neuronas de *arousal* y nos quedamos dormidos (Saper, Scammell y Lu, 2005).

Nauta (1946) encontró que la destrucción del área preóptica producía insomnio total en ratas; posteriormente, los animales caían en coma y morían: el tiempo medio de supervivencia era solo de 3 días. Las consecuencias de la estimulación eléctrica del área preóptica son justo las contrarias: provoca somnolencia y sueño (Sterman y Clemente, 1962a, 1962b).

La mayoría de las neuronas del sueño se localizan en el **área preóptica ventrolateral (APOvl)**. Además, algunas se localizan en el *núcleo preóptico mediano (NPOm)* cercano. La lesión de las neuronas del APOvl suprime el sueño (Lu y cols., 2000), mientras que la actividad de esas neuronas, reflejada en su nivel de proteína Fos, aumenta durante el sueño. Los experimentos han revelado que las neuronas del sueño segregan GABA, un neurotransmisor inhibidor, y que envían sus axones a las cinco regiones encefálicas implicadas en el *arousal* que se describieron en la sección anterior (Sherin y cols., 1998; Gvilia y cols., 2006; Suntsova y cols., 2007). Como vimos, la actividad de las neuronas de estas cinco regiones induce activación cortical y *arousal* comportamental. Por lo tanto, la inhibición de estas regiones es algo necesario para que ocurra el sueño.

Las neuronas del sueño del área preóptica reciben aferencias inhibidoras de las mismas regiones que ellas inhiben, entre las que se incluyen el núcleo tuberomamilar, los núcleos del rafe y el *locus coeruleus* (Chou y cols., 2002); así pues, la histamina, la serotonina y la noradrenalina las inhiben. Como Saper y sus colaboradores (Saper, Chou y Scammell, 2001; Saper y cols., 2010) sugirieron, esta inhibición mutua puede aportar la base para que se establezcan los periodos de sueño y de vigilia. Estos autores señalan que la inhibición recíproca también caracteriza a un circuito electrónico conocido como un mecanismo oscilador *flip-flop*. Dicho tipo de mecanismo puede estar en uno de dos estados, el que habitualmente se denomina «encendido» *(on)* o el de «apagado» *(off)* —o, lo que es lo mismo, 0 o 1 en los programas de ordenador—. Así pues, o bien las neuronas del sueño están activas e inhiben a las neuronas de la vigilia, o bien las neuronas de la vigilia están activas e inhiben a las neuronas del sueño. Dado que estas regiones se inhiben mutuamente, es imposible que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo. De hecho, las neuronas del sueño del APOvl están inactivas hasta que el animal muestra una transición de la vigilia al sueño (Takahashi, Lin y Sakai, 2009) (véase la ***Figura 9.15***).

Un mecanismo oscilador *flip-flop* ofrece una ventaja importante: cuando cambia de un estado a otro, lo hace muy rápidamente. Está claro que es más provechoso estar ya sea dormido o ya sea despierto: un estado que tenga algunas características del sueño y otras de la vigilia no sería adaptativo. Sin embargo, hay un problema con estos osciladores: pueden ser inestables. De hecho, en las personas que padecen narcolepsia y en los animales con lesión del sistema de neuronas orexinérgicas se observa precisamente esto. Tienen graves problemas para permanecer despiertas cuando no está sucediendo algo interesante y les cuesta permanecer dormidas durante un periodo prolongado de tiempo. (También presentan signos del sueño REM en momentos inapropiados —intromisión del mismo en periodos de vigilia—. Estudiaremos este fenómeno en el siguiente apartado.)

▷ **área preóptica ventrolateral (APOvl)** Grupo de neuronas gabaérgicas localizadas en el área preóptica cuya actividad suprime el estado de alerta y la activación comportamental, e induce el sueño.

booksmedicos.org

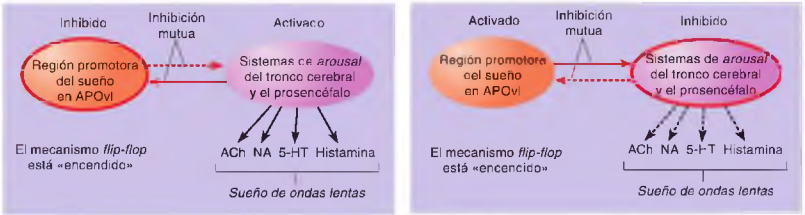


FIGURA 9.15 Mecanismo oscilador (*flip-flop*) de vigilia-sueño

Según Saper y cols. (2001), la principal región que induce el sueño (la región APOvl) y las principales regiones que inducen la vigilia (el prosencéfalo basal y las regiones pontinas, que incluyen neuronas colinérgicas, el *locus coeruleus*, que contiene neuronas noradrenérgicas, los núcleos del rafe, que contienen neuronas serotoninérgicas, y el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, que contiene neuronas de histamina) están conectadas entre sí por neuronas gabaérgicas inhibidoras. (a) Cuando el mecanismo *flip-flop* se halla en estado de «vigilia», los sistemas de *arousal* están activados, la APOvl está inhibida y el animal está despierto. (b) Cuando este mecanismo se halla en estado de «sueño», la APOvl está activada, los sistemas de *arousal* están inhibidos y el animal está despierto.

Saper y cols. (2001, 2010) han sugerido que una función importante de las neuronas orexinérgicas es contribuir a la estabilización del oscilador *flip-flop* vigilia-sueño mediante sus conexiones excitadoras con las neuronas de la vigilia, de modo que la actividad de este sistema de neuronas inclina la actividad del *flip-flop* hacia el estado de vigilia. Tal vez el hecho de que el lector consiga permanecer despierto en una aburrida conferencia depende de que sostenga una alta frecuencia de descarga de sus neuronas orexinérgicas, lo que mantendría al oscilador en el estado de vigilia (véase la ***Figura 9.16***). Un modelo matemático del oscilador *flip-flop* sueño-vigilia desarrollado por Rempe, Best y Terman (2010) confirmó la participación de las neuronas orexinérgicas en la estabilización del circuito.

Mochizuki y cols. (2004) encontraron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen de la orexina manifestaban una cantidad normal de sueño y de vigilia, pero los periodos de vigilia y sueño de ondas lentas eran muy breves, con muchas más transiciones entre ambos estados. Estos resultados respaldan aún más la hipótesis de que las neuronas orexinérgicas ayudan a estabilizar el oscilador *flip-flop* sueño-vigilia.

Como se vio antes en este capítulo, los astrocitos liberan adenosina cuando las neuronas están metabólicamente activas, y la acumulación de adenosina provoca somnolencia y sueño. Porkka-Heiskanen, Strecker y McCarley (2000) utilizaron microdiálisis para determinar los niveles de adenosina en varias regiones del cerebro, y hallaron que el nivel de adenosina aumenta durante la vigilia y disminuye ligeramente durante el sueño, especialmente en el prosencéfalo basal (véase la ***Figura 9.17***).

Scammell y cols. (2001) observaron que la administración de un agonista de la adenosina en el APOvl activaba las neuronas allí localizadas, disminuía la actividad de las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar e incrementaba el sueño de ondas lentas. No obstante, los receptores de adenosina se encuentran en neuronas de muchas regiones del cerebro, entre ellas las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral (Thakkar, Winston y McCarley, 2002). Por lo tanto, es poco probable

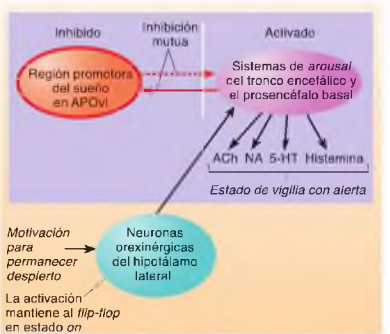


FIGURA 9.16 Función de las neuronas orexinérgicas en el sueño

Este diagrama explica el efecto de la activación del sistema orexinérgico de neuronas del hipotálamo lateral sobre el mecanismo *flip-flop* de vigilia-sueño. La motivación para permanecer despierto o los acontecimientos que interrumpen el sueño activan las neuronas orexinérgicas.

booksmedicos.org

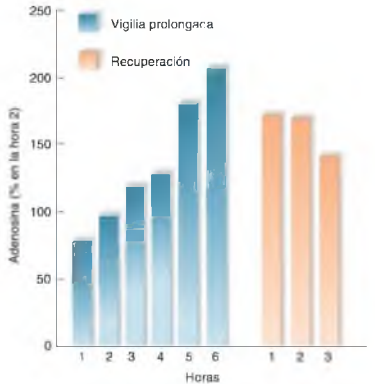


FIGURA 9.17 Adenosina y sueño

Se determinó mediante microdiálisis el nivel de adenosina extracelular en la región del prosencéfalo basal de un gato durante 6 horas de vigilia prolongada y 3 horas de recuperación del sueño.

(Tomado de Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., et al. *Science*, 1997, 276, 1265-1268. Copyright 1997 by the American Association for the Advancement of Science.)

que todos los efectos promotores del sueño que tiene la adenosina involucren a las neuronas del APOvl.

Considerando que las neuronas orexinérgicas ayudan a mantener el *flip-flop* vigilia-sueño en el estado de vigilia, la pregunta obvia es: ¿qué factores controlan la actividad de las neuronas orexinérgicas? Durante el periodo de vigilia del ciclo día-noche, las neuronas orexinérgicas reciben una señal excitadora del reloj biológico que controla los ritmos de vigilia y sueño. Estas neuronas reciben también señales procedentes de los mecanismos cerebrales que controlan el estado de nutrición del animal: las señales de hambre activan las neuronas orexinérgicas, mientras que las señales de saciedad las inhiben. De modo que las neuronas orexinérgicas mantienen el estado de *arousal* durante los momentos en los que el animal tendría que buscar comida. De hecho, si a ratones normales (no a ratones con una mutación dirigida contra los receptores de orexina) se les da menos comida de la que comerían habitualmente, permanecen despiertos más tiempo cada día (Yamanaka y cols., 2003; Sakurai, 2007). Por último, las neuronas orexinérgicas reciben *input* inhibidor del APOvl, lo que significa que las señales de sueño derivadas de la acumulación de adenosina pueden, en última instancia, superar al *input* excitador que reciben las neuronas orexinérgicas, y puede manifestarse el sueño. Así pues, las neuronas orexinérgicas participan en los tres tipos de factores que controlan el sueño y la vigilia: homeostáticos, alostáticos y circadianos (véase la ***Figura 9.18***).

Control neural del sueño REM

Como se vio anteriormente en este capítulo, el sueño REM se compone de una actividad EEG desincronizada, atonía muscular, movimientos oculares rápidos y aumento de la actividad genital. La actividad metabólica cerebral durante el sueño REM es tan alta como en la vigilia (Maquet y cols., 1990) y, si no fuera por el estado de parálisis, el nivel de actividad *física* también sería elevado.

Como veremos, el sueño REM está controlado por un mecanismo *flip-flop* similar al que controla los ciclos de sueño y vigilia. El *flip-flop* de sueño-vigilia determina cuándo despertamos y cuándo dormimos, y, una vez que estamos dormimos, el *flip-flop* de sueño REM controla nuestros ciclos de sueño REM y de sueño de ondas lentas.

Las neuronas colinérgicas juegan un importante papel en la activación cerebral durante la vigilia con alerta, aunque los investigadores también han encontrado que participan en la activación neocortical que acompaña al sueño REM. En varios estudios (entre ellos los de El Mansari, Sakai y Jouvet, 1989; Steriade y cols., 1990; Kayama, Ohta y Jodo, 1992) se ha demostrado que las neuronas ACh de la protuberancia dorsal descargan con alta frecuencia tanto durante el sueño REM como en la vigilia activa o durante el sueño REM solo. En la

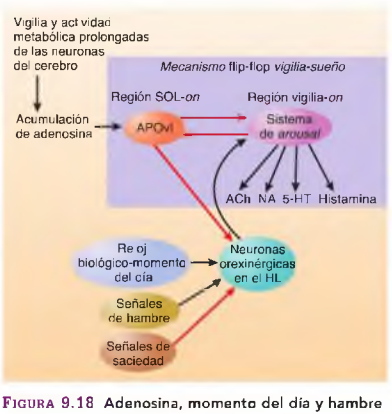


FIGURA 9.18 Adenosina, momento del día y hambre

En esta figura se ilustra la influencia de las señales de la adenosina, del momento del día y del hambre y la saciedad sobre el mecanismo oscilador *flip-flop* de vigilia-sueño.

booksmedicos.org

Figura 9.19 se representa la actividad de una de las llamadas células *REM-ON*, las cuales presentan una elevada frecuencia de descarga exclusivamente durante el sueño REM. Como puede verse, la actividad de esta neurona aumentó aproximadamente 80 segundos antes de que comenzara el sueño REM (véase la ***Figura 9.19***). Hallazgos como estos sugirieron que las neuronas ACh de la protuberancia dorsal sirven como mecanismo de disparo que inicia un período de sueño REM. Sin embargo, investigaciones más recientes sugieren que el sueño REM está regido por la actividad de un mecanismo *flip-flop* cuyos elementos no incluyen neuronas colinérgicas.

En las revisiones realizadas por Bassetti y Luppi (2009) y Saper y cols. (2010) se resumen los datos que apoyan la existencia de un mecanismo *flip-flop* que controla el sueño REM. Así, una región de la protuberancia dorsal, ventral al *locus coeruleus,* contiene neuronas REM-ON. En ratas, esta región se conoce como el **núcleo sublateral dorsal (SLD).** Y una región del mesencéfalo dorsal, la **sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl),** contiene neuronas REM-OFF. Para simplificar, las denominaremos región *REM-ON* y región *REM-OFF.* Las regiones REM-ON y REM-OFF están interconectadas a través de neuronas gabaérgicas inhibidoras. La estimulación de la región REM-ON mediante una infusión de agonistas del glutamato induce la mayoría de los fenómenos que componen el sueño REM, mientras que la inhibición de esta región con agonistas GABA altera el sueño REM. Por el contrario, la estimulación de la región REM-OFF suprime el sueño REM, mientras que el daño de dicha región o una infusión de agonistas GABA aumentan espectacularmente el sueño REM (véase la ***Figura 9.20***)

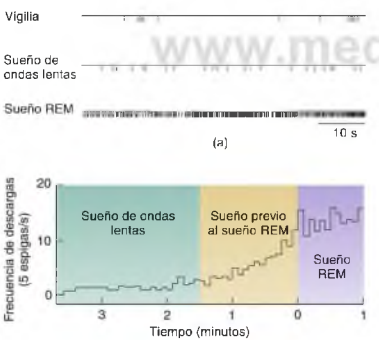


FIGURA 9.19 Pauta de descarga de una célula REM-ON

El mecanismo que activa las células REM-ON colinérgicas se localiza en la protuberancia dorsal. En la figura se muestran: (a) los potenciales de acción durante intervalos de 60 minutos en vigilia, sueño de ondas lentas y sueño REM, y (b) la frecuencia de descarga inmediatamente antes y después de la transición del sueño de ondas lentas al sueño REM. El aumento de actividad comienza unos 80 segundos antes del comienzo del sueño REM.

(Adaptado de El Mansari, M., Sakai, K., and Jouvet, M. *Experimental Brain Research,* 1989, 76, 519-529.)

El hecho de que estas dos regiones se inhiban mutuamente significa que funcionan como un *flip-flop:* tan solo una región puede estar activa en un momento dado. Durante la vigilia, la región REM-OFF recibe *input* excitador de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral, y esta activación inclina el *flip-flop* de REM al estado OFF. (La región REM-OFF recibe *input* excitador adicional procedente de dos grupos de neuronas de vigilia: las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y las serotoninérgicas de los núcleos del rafe.) Cuando el *flip-flop* de sueño-vigilia cambia a la fase de sueño, comienza el sueño de ondas lentas y la actividad de las aferencias orexinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas excitadoras a la región REM-OFF comienza a disminuir. Finalmente, el *flip-flop* del sueño REM cambia al estado ON y comienza el sueño REM. En la Figura 9.21 se ilustra cómo el *flip-flop* del sueño REM es controlado por el *flip-flop* de sueño-vigilia (véase la ***Figura 9.21***).

Una vez que comienza el sueño, la actividad de las neuronas orexinérgicas cesa, lo que elimina una de las fuentes del *input* excitador a la región REM-OFF. Como se vio en las Figuras 9.12 y 9.13, a medida que progresa el sueño, la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas va disminuyendo gradualmente. En consecuencia, se suprime la mayor parte del *input* excitador a la región REM-OFF, el *flip-flop* se inclina hacia la posición ON y comienza el sueño REM.

Podemos entender ahora por qué la degeneración de las neuronas orexinérgicas causa la narcolepsia. La somnolencia diurna y la fragmentación del sueño ocurren porque, sin la influencia de la orexina, el *flip-flop* sueño-vigilia se vuelve inestable. La liberación de orexina en la región REM-OFF mantiene normalmente el *flip-flop* REM en el estado OFF, pero, debido a la pérdida de neuronas orexinérgicas, sucesos emocionales como la risa o la ira, que activan la amígdala, inclinan el *flip-flop* REM al estado ON (incluso durante la vigilia) y el resultado es una crisis de cataplejía (véase de nuevo la

▷ **núcleo sublateral dorsal (SLD)** Región de la protuberancia dorsal, ventral al *locus coeruleus,* que contiene neuronas REM-ON. Forma parte del mecanismo oscilador *flip-flop* que controla el sueño REM.

sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl) Región del mesencéfalo dorsal, que contiene neuronas REM-OFF. Forma parte de mecanismo oscilador *flip-flop* que controla el sueño REM.

booksmedicos.org

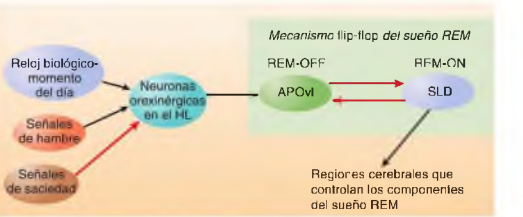


FIGURA 9.20 Mecanismo oscilador *flip-flop* del sueño REM

Figura 9.21). De hecho, en un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Schwartz y cols. (2008), se encontró que cuando los pacientes con cataplejía contemplaban secuencias de fotografías humorísticas, en ellos la activación del hipotálamo era menor y la de la amígdala mayor que en los sujetos control. Estos investigadores sugieren que la pérdida de neuronas orexinérgicas elimina una influencia inhibidora del hipotálamo en la amígdala. El aumento de actividad de la amígdala podría explicar, al menos en parte, el aumento de actividad de las neuronas REM-OFF que tiene lugar incluso durante la vigilia en pacientes con cataplejía (véase la *Figura 9.22*).

Como vimos antes, el sueño REM presenta varios componentes comportamentales, entre ellos, movimientos oculares rápidos, activación genital y atonía muscular. El último de estos fenómenos, la atonía muscular, es particularmente interesante. También vimos que pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM no presentan esta parálisis y, por lo tanto, representan sus sueños. Lo mismo les ocurre a los gatos cuando se les lesiona una región determinada del mesencéfalo. Jouvet (1972) describió este fenómeno:

> Para un observador sin experiencia e ingenuo, el gato, que está de pie, parece despierto, ya que puede atacar a enemigos desconocidos, jugar con un ratón que no está presente o manifestar una conducta de huida. Se producen movimientos de orientación de la cabeza y los ojos hacia estímulos imaginarios, aunque el animal no responde a los estímulos auditivos o visuales. Estos extraños episodios... son una buena prueba de que el gato tiene «sueños» durante el sueño REM. (Jouvet, 1972, pp. 236-237).

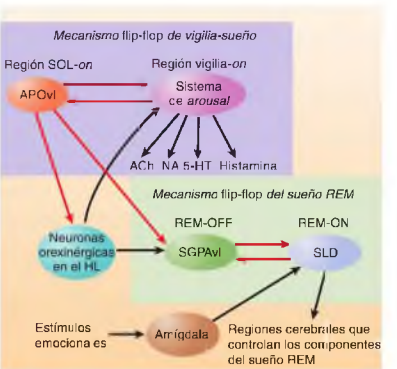


FIGURA 9.21 Sueño REM

Esta figura muestra un esquema del circuito neuronal presuntamente responsable de los componentes del sueño REM.

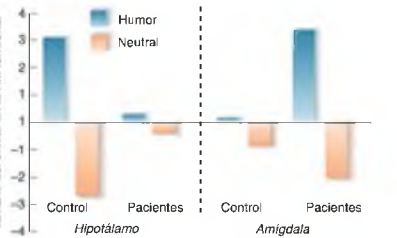


FIGURA 9.22 Sentido del humor y narcolepsia

El gráfico representa la activación del hipotálamo y la amígdala en sujetos normales y en pacientes con narcolepsia que están mirando una serie de fotos indiferentes y graciosas.

(Tomado de Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., et al. *Brain*, 2008, 131, 514-522. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Las lesiones que hizo Jouvet destruían un grupo de neuronas responsables de la atonía muscular que ocurre durante el sueño REM. Estas neuronas se localizan en la zona inmediatamente ventral al área que ahora sabemos que forma parte de la región REM-ON (Lai y cols., 2010). Algunos de los axones que salen de esta región llegan hasta la médula espinal, donde activan interneuronas inhibidoras cuyos axones forman sinapsis con neuronas motoras. Esto significa que cuando el *flip-flop* se inclina hacia el estado *ON,* las neuronas motoras de la médula espinal se inhiben y no pueden responder a las señales procedentes de la corteza motora en el transcurso de un sueño. Las lesiones de la región REM-ON suprimen esta inhibición y la persona (o uno de los gatos de Jouvet) representa sus sueños (véase la ***Figura 9.23***).

El hecho de que en nuestro cerebro haya un complejo mecanismo cuya única función es mantenernos paralizados mientras dormimos —esto es, impedir que representemos nuestros sueños— sugiere que los componentes motores de los sueños son tan importantes como los componentes sensitivos. Quizá la práctica que nuestro sistema motor adquiere durante el sueño REM nos ayuda a mejorar nuestra ejecución de conductas que hemos aprendido durante el día. La inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal impide que los movimientos que se practican en el sueño ocurran realmente, con la excepción de unas cuantas sacudidas musculares *(twitches)* inofensivas de pies y manos.

Las neuronas de la región REM-ON también envían axones a las regiones del tálamo implicadas en el control del *arousal* cortical, lo cual puede explicar, al menos en parte, la activación EEG que se observa durante el sueño REM. Además, envían axones a neuronas glutamatérgicas de la formación reticular medial pontina, y esta, a su vez, envía axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. La activación de estas neuronas prosencefálicas origina *arousal* y desincronización cortical. El control de los movimientos oculares rápidos al parecer se consigue mediante proyecciones de neuronas colinérgicas de la región dorsal de la protuberancia al *tectum* (Webster y Jones, 1988).

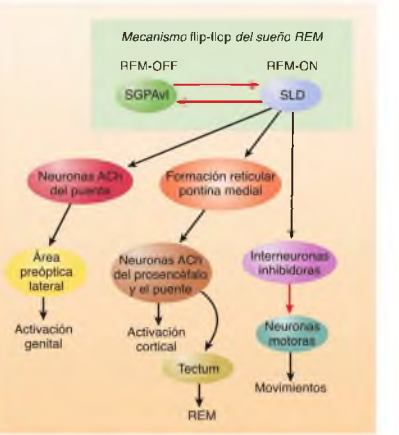


FIGURA 9.23 Control del sueño REM
Control de los componentes del sueño REM por parte de la región REM-ON

Poco se sabe acerca de la función de la activación genital que ocurre durante el sueño REM o sobre los mecanismos neurales que la rigen. En un estudio realizado por Schmidt y cols. (2000) se halló que la lesión del área preóptica lateral en ratas suprimía las erecciones del pene durante el sueño REM, pero no tenía efecto en las erecciones durante la vigilia. Salas y cols. (2007) encontraron que las erecciones del pene podían inducirse mediante estimulación eléctrica de las neuronas colinérgicas de la protuberancia que se activan durante el sueño REM. Los investigadores señalan que los datos sugieren que estas neuronas pontinas pueden estar conectadas directamente con neuronas del área preóptica lateral y, por lo tanto, ser la causa de las erecciones (véase de nuevo la ***Figura 9.23***).

RESUMEN INTERMEDIO

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

El hecho de que la cantidad de sueño esté regulada sugiere que, a lo largo de la vigilia, se produce una sustancia promotora del dormir que es destruida durante el sueño. El patrón de sueño del cerebro de los delfines sugiere que tales sustancias no se acumulan en sangre. En cambio, los datos indican que la adenosina, liberada cuando las neuronas se ven obligadas a utilizar la provisión de glucógeno

booksmedicos.org

almacenada en los astrocitos, sirve de lazo de unión entre el aumento del metabolismo cerebral y la necesidad de sueño.

Parece haber cinco sistemas de neuronas importantes para la vigilia activa, con alerta comportamental: el sistema colinérgico de la protuberancia y el prosencéfalo basal, implicado en la activación cortical; el sistema noradrenérgico del *locus coeruleus*, implicado en la vigilia; el sistema serotoninérgico de los núcleos del rafe, implicado en la activación de conductas automáticas como la locomoción y el acicalamiento; las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar, implicadas en mantener el estado de vigilia, y el sistema orexinérgico del hipotálamo lateral, asimismo implicado en mantener la vigilia.

El sueño de ondas lentas tiene lugar cuando se activan las neuronas del área preóptica ventrolateral (APOv). Estas neuronas inhiben los sistemas de neuronas que inducen la vigilia. A su vez, el APOv es inhibida por esas mismas regiones cerebrales que inducen la vigilia, formando una especie de mecanismo oscilador *flip-flop* que nos mantiene, ya sea despiertos, ya sea dormidos. La acumulación de adenosina induce el sueño, al inhibir a las regiones que favorecen la vigilia y activar las neuronas del APOv que inducen el sueño. La actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral mantiene al mecanismo oscilador que controla el sueño y la vigilia en el estado de «vigilia».

El sueño REM está controlado por otro mecanismo oscilador *flip-flop*. El núcleo sublateral dorsal (SLD) actúa como la región REM-ON, y la región de la sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl) actúa como la región REM-OFF. Este *flip-flop* está regido por el *flip-flop* del sueño-vigilia: solo cuando el *flip-flop* del sueño-vigilia se encuentra en estado de «sueño» puede el *flip-flop* de REM cambiar al estado «REM». La parálisis muscular que impide que representemos los sueños está mediada por conexiones entre neuronas del SLD que activan interneuronas inhibidoras de la médula espinal. Las lesiones del área preóptica lateral suprimen las erecciones del pene durante el sueño REM (pero no durante la vigilia). Los movimientos oculares rápidos se deben a conexiones indirectas entre el SLD y el *tectum*, a través de la formación reticular pontina medial y neuronas colinérgicas de la protuberancia.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

¿Ha estado el lector alguna vez tumbado en la cama, casi dormido, cuando de pronto ha pensado en algo importante que ha olvidado hacer? ¿Pasó a estar entonces totalmente despierto y alerta? Si fue así, sin duda las neuronas de los sistemas de *arousal* de su cerebro se activaron, lo que activó su corteza cerebral. ¿Cuál piensa que fue el origen de esta activación? ¿Qué activó los sistemas de *arousal*? ¿Cómo podría responder a esta pregunta? ¿Qué métodos de investigación descritos en el Capítulo 5 serían útiles?

Relojes biológicos

Gran parte de nuestra conducta sigue un ritmo regular. Por ejemplo, como se ha visto, las fases del sueño se organizan formando un ciclo de 90 minutos, compuesto por sueño REM y sueño de ondas lentas. Y es evidente que nuestro patrón diario de sueño y vigilia sigue un ciclo de 24 horas. Por último, muchos animales manifiestan ritmos de épocas de celo estacionales en los que las conductas reproductoras y los niveles hormonales presentan fluctuaciones anuales. En los últimos años, los investigadores han averiguado mucho acerca de los mecanismos neurales que controlan estos ritmos.

Ritmos circadianos y sincronizadores

A través del mundo vegetal y animal pueden observarse ritmos diarios tanto en la conducta como en los procesos fisiológicos. Estos ciclos suelen denominarse **ritmos circadianos**. (*Circa* significa «alrededor de», y *dies*, «día»; por lo tanto, un ritmo circadiano es aquel que tiene un ciclo de aproximadamente 24 horas.) Algunos de estos ritmos son respuestas pasivas a los cambios de iluminación. Sin embargo, otros están controlados por mecanismos internos del organismo —los llamados «relojes internos»—. Por ejemplo, en la Figura 9.24 se muestra la actividad de una rata durante diversas condiciones de iluminación. Cada línea horizontal representa 24 horas. Las líneas negras indican el tiempo que la rata pasa en vigilia. Recuerde que las ratas son animales nocturnos, activos durante la noche. Sin duda, los registros reales de una rata mostrarían más variabilidad, algunos periodos breves de vigilia durante el día, y quizás varias siestecillas a lo largo de la noche. En la parte superior de la

▷ **ritmo circadiano** Cambio rítmico diario que se produce en la conducta o en un proceso fisiológico.

booksmedicos.org

figura se señala la actividad de la rata durante un ciclo normal día-noche, con periodos de 12 horas de luz y oscuridad que se van alternando (véase la ***Figura 9.24***).

A continuación, se cambió el ciclo luz-oscuridad: el periodo de oscuridad llegaba entonces 4 horas antes. El ciclo de actividad del animal seguía rápidamente el cambio (véase la parte media de la ***Figura 9.24***). Por último, se mantuvo constante una iluminación débil: el patrón cíclico de actividad de la rata se mantuvo. Ya que en el entorno del animal no había ciclos de luz y oscuridad, el origen del ritmo debía estar en el propio animal, es decir, este debía de tener un reloj interno, biológico. Se puede observar que el reloj de la rata no estaba sintonizado de forma precisa con un ciclo de 24 horas: cuando la iluminación se mantuvo constante, el reloj marchó un poco más despacio. El animal iniciaba su fase de actividad aproximadamente 1 hora más tarde cada día (véase la parte inferior de la ***Figura 9.24***).

El fenómeno que se ilustra en la Figura 9.24 es característico de los ritmos circadianos observados en

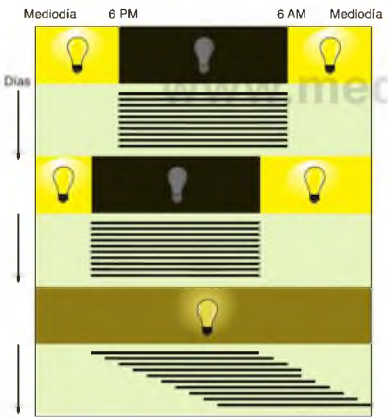


FIGURA 9.24 Actividad de una rata en la rueda giratoria

Superior: la actividad del animal se produce por la «noche» (es decir, durante las 12 horas de luces apagadas). *Medio:* el periodo de vigilia sigue al nuevo periodo de oscuridad cuando se cambia el ciclo de luz. *Inferior:* cuando se mantiene una iluminación suave constante, el animal muestra un ciclo de actividad autónomo en la rueda giratoria de unas 25 horas, aproximadamente, lo que significa que el periodo de vigilia comienza cerca de 1 hora más tarde cada día.

muchas especies. Un reloj de curso libre, con un ciclo aproximado de 25 horas, controla algunas funciones biológicas —en este caso, el sueño y la vigilia—. Las variaciones diarias regulares del nivel de iluminación (es decir, luz del sol y oscuridad) normalmente mantienen el reloj sintonizado con las 24 horas. La luz actúa como un **sincronizador** (o ***zeitgeber***, término alemán que significa «marcador de tiempo») que sincroniza el ritmo endógeno. Los estudios realizados en muchas especies de animales han demostrado que, si se les mantiene en condiciones de oscuridad constante (o de iluminación débil constante), basta un breve periodo de luz brillante para reajustar su reloj interno, adelantándolo o retrasándolo según el momento en que se produzca el destello de luz (Aschoff, 1979). Por ejemplo, si se expone a un animal a la luz brillante del sol después del anochecer, su reloj biológico vuelve a situarse en una hora anterior, como si el anochecer todavía no hubiera llegado. Por otra parte, si se le expone a la luz cuando ya ha avanzado la noche, el reloj biológico se adelanta como si ya hubiera amanecido.

Al igual que otros animales, los seres humanos manifiestan ritmos circadianos. Nuestro periodo normal de inactividad comienza varias horas después de que empiece la etapa de oscuridad del ciclo día-noche y persiste durante un tiempo variable de la etapa de luz. Sin los beneficios de la civilización moderna, probablemente nos iríamos a dormir más pronto y nos levantaríamos antes de lo que acostumbramos; utilizamos la luz artificial para retrasar el momento de acostarnos y oscurecemos las ventanas para prolongar nuestro tiempo de sueño. En condiciones de iluminación constante, nuestro reloj biológico funcionaría libremente, adelantándose o atrasándose de forma parecida a como lo haría un reloj que va demasiado deprisa o demasiado despacio. Diferentes personas tienen distintas duraciones del ciclo, pero, en dicha situación, la mayoría empezarían a vivir un «día» de unas 25 horas de duración. Esto funciona bastante bien, ya que la luz del día, actuando como un sincronizador, simplemente reajusta o reinicia el reloj.

El núcleo supraquiasmático

FUNCIÓN EN EL CONTROL DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

Investigadores que trabajaban independientemente en dos laboratorios (Moore y Eichler, 1972; Stephan y Zucker, 1972) descubrieron que el principal reloj biológico de la rata se localiza en el **núcleo supraquiasmático (NSQ)**

sincronizador (*zeitgeber*) Estímulo (habitualmente, la luz del amanecer) que reinicia el reloj biológico que rige los ritmos circadianos.

booksmedicos.org

del hipotálamo, y encontraron que su lesión altera los ritmos circadianos de actividad desarrollada en la rueda giratoria, ingesta de líquidos y secreción hormonal. El NSQ también aporta el control básico de la distribución temporal de los ciclos de sueño. Las ratas son animales nocturnos: duermen durante el día, y se abastecen de comida y se alimentan durante la noche. Las lesiones del NSQ suprimen esta pauta de conducta: el sueño se da en episodios que se distribuyen al azar a lo largo del día y de la noche (Ibuka y Kawamura, 1975; Stephan y Nuñez, 1977). No obstante, las ratas con una lesión del NSQ siguen durmiendo la misma cantidad de tiempo que los animales normales. Es decir, la lesión altera el control circadiano del sueño, pero no afecta a su control homeostático.

La Figura 9.25 muestra los núcleos supraquiasmáticos en un corte transversal del hipotálamo de un ratón: aparecen como dos grupos de neuronas teñidas de oscuro en la base del cerebro, por encima del quiasma óptico (véase la ***Figura 9.25***). Los núcleos supraquiasmáticos de la rata están formados por 8.600 pequeñas neuronas, densamente comprimidas en un espacio de 0,036 mm^3 (Moore, Speh y Leak, 2002).

Puesto que la luz es el principal sincronizador de la mayoría de los ciclos de actividad de los mamíferos, cabría esperar que el NSQ recibiera fibras del sistema visual. Y, efectivamente, los estudios anatómicos han puesto de manifiesto que hay fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el NSQ: la *vía retinohipotalámica* (Hendrickson, Wagoner y Cowan, 1972; Aronson y cols., 1993).

Los fotorreceptores de la retina que aportan información luminosa al NSQ no son los bastones ni los conos —las células que nos proporcionan la información que utilizamos en la percepción visual—. Freedman y cols. (1999) observaron que mutaciones dirigidas contra genes necesarios para la producción tanto de bastones como de conos no alteraban los efectos sincronizadores de la luz. Sin embargo, cuando extirparon los ojos de los ratones, dichos efectos sí *se alteraron*. Estos resultados sugieren que existe un fotorreceptor especial que aporta información sobre el nivel ambiental de luz y que sincroniza los ritmos diarios. Provencio y cols. (2000) descubrieron la sustancia fotoquímica responsable de estos efectos, a la que llamaron **melanopsina.**

A diferencia de otros fotopigmentos retinianos, que se encuentran en los bastones y los conos, la melanopsina se halla en las células ganglionares —las neuronas cuyos axones transmiten información desde los ojos al resto del cerebro—. Las células ganglionares que contienen melanopsina son sensibles a la luz y sus axones terminan en el NSQ. También terminan en la región del mesencéfalo que controla la respuesta de las pupilas a los cambios en el nivel de iluminación (Berson, Dunn y Takao, 2002; Hattar y cols., 2002; Gooley y cols., 2003). Al parecer, son las células ganglionares que contienen melanopsina, y no los conos y bastones, las que participan en la respuesta pupilar a la luz (véase la ***Figura 9.26***).

Como los efectos sincronizadores de la luz sobre el NSQ están mediados por células ganglionares especializadas, y no por los conos y bastones, las personas que se

www.freelibros.com

▷ **núcleo supraquiasmático (NSQ)** Núcleo situado por encima del quiasma óptico. Contiene un reloj biológico cuya función es organizar muchos de los ritmos circadianos del organismo.

▷ **melanopsina** Fotopigmento que se encuentra en las células ganglionares de la retina cuyos axones transmiten información al SNC, el tálamo y los núcleos olivares pretectales.

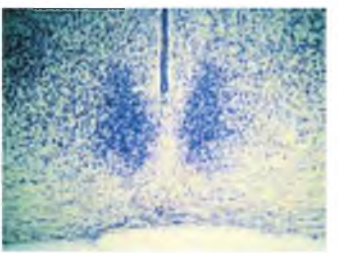


FIGURA 9.25 El núcleo supraquiasmático (NSQ)

Localización y aspecto de los núcleos supraquiasmáticos en una rata. Se utilizó violeta de cresilo para colorear los núcleos en este corte transversal de un cerebro de rata.

(Por cortesía de Geert DeVries, University of Massachusetts.)

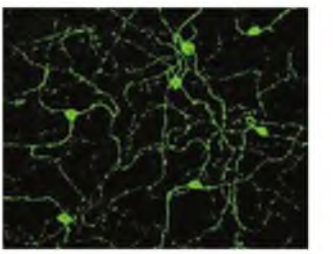


FIGURA 9.26 Células ganglionares de la retina que contienen melanopsina

La figura muestra los axones de las células ganglionares que forman el tracto retinohipotalámico. Estas neuronas detectan la luz del amanecer que reinicia el reloj biológico localizado en el NSQ.

(Tomado de Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., et al. Science, 2002, 295, 1065-1070.)

booksmedicos.org

han quedado ciegas por la pérdida de estos fotorreceptores siguen teniendo ritmos circadianos normales. Aunque no pueden ver, las células ganglionares que contienen melanopsina de sus retinas sí detectan los cambios en la luz y sincronizan la actividad del NSQ.

¿Cómo controla el NSQ los ciclos de sueño y vigilia? Los axones eferentes del NSQ responsables de la organización de los ciclos de sueño y vigilia finalizan en la *zona subparaventricular* (ZSP), una región dorsal al NSQ (Deurveilher y Semba, 2005). Lu y cols. (2001) encontraron que las lesiones excitotóxicas en la parte ventral de la ZSP alteraban los ritmos circadianos de sueño y vigilia. La parte ventral de la ZSP proyecta al *núcleo dorsomedial del hipotálamo* (DMH), el cual, a su vez, proyecta a diversas regiones cerebrales, entre las que se incluyen dos que juegan una función decisiva en el control del sueño y la vigilia: el APOvl y las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral. Las proyecciones al APOvl son inhibidoras y, por lo tanto, inhiben el sueño; mientras que las proyecciones a las neuronas orexinérgicas son excitadoras y, por lo tanto, favorecen la vigilia (Saper, Scammell y Lu, 2005). Por supuesto, la actividad de estas conexiones varía a lo largo del ciclo día-noche: en los animales diurnos (como el ser humano), la actividad de estas conexiones es alta durante el día y baja por la noche (véase la ***Figura 9.27***).

Aunque las conexiones de las neuronas del NSQ con la ZSP desempeñan una función esencial en el control circadiano del sueño y la vigilia, varios experimentos sugieren que el NSQ puede también controlar estos ritmos segregando sustancias químicas que se difunden a través del líquido extracelular del cerebro. Lehman y cols. (1987) destruyeron el NSQ y trasplantaron en su lugar un nuevo grupo de núcleos supraquiasmáticos, obtenidos de animales donantes. Con los injertos se logró restablecer los ritmos circadianos, aunque se observaron escasas conexiones sinápticas entre el injerto y el cerebro receptor.

La prueba más convincente de que existe una comunicación química entre el NSQ y otras partes del cerebro procede de un estudio de trasplante, realizado por Silver y cols. (1996). Silver y sus colaboradores primero destruyeron el NSQ en un grupo de hámsteres, suprimiendo sus ritmos circadianos. Luego, unas cuantas semanas más tarde, extrajeron el tejido del NSQ de los animales donantes y lo colocaron en pequeñas cápsulas semipermeables que implantaron en el tercer ventrículo de estos. Los nutrientes y otras sustancias químicas pudieron atravesar el envoltorio de las cápsulas y así mantener vivo el tejido del NSQ, pero las neuronas del interior de las cápsulas no pudieron establecer conexiones sinápticas con el tejido circundante. No obstante, los trasplantes restablecieron los ritmos circadianos en los animales receptores. Los datos científicos indican que la señal química podría ser la *procineticina 2 (PK2)*, proteína presente en un subgrupo de neuronas del NSQ (Zhang, Truong y Zhou, 2009). Posiblemente, las sustancias químicas segregadas por las células del NSQ afecten a los ritmos de sueño y vigilia al difundirse dentro de la ZSP y unirse con los receptores de las neuronas que allí se localizan. Ciertamente, Hu y cols. (2007) descubrieron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen de *PK2* presentaban ritmos circadianos alterados.

LA NATURALEZA DEL RELOJ

Todos los relojes han de basarse en el tiempo. Los relojes mecánicos usan engranajes o péndulos, y los electrónicos utilizan cristales de cuarzo. El NSQ, asimismo, ha de contener un mecanismo fisiológico que fraccione el tiempo en unidades. Tras muchos años de estudios, finalmente los investigadores están empezando a descubrir la naturaleza del reloj biológico del NSQ.

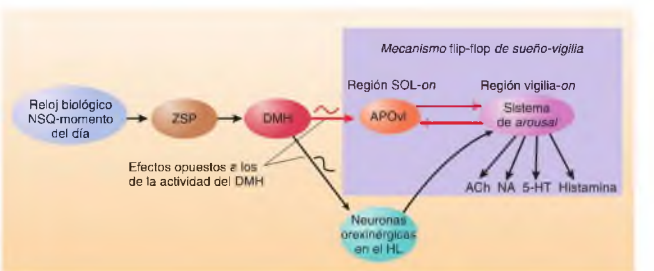


FIGURA 9.27 Control de los ritmos circadianos durante el sueño y la vigilia por el NSQ
Durante el ciclo de día, el DMH inhibe al APOvl y activa a los sistemas de *arousal* del tronco del encéfalo y el prosencéfalo, favoreciendo así la vigilia.

booksmedicos.org

Varios estudios han demostrado que se dan ritmos diarios de actividad en el núcleo supraquiasmático, lo cual indica que, en efecto, el reloj circadiano se localiza allí. Un estudio de Schwartz y Gainer (1977) demostró cumplidamente la existencia de fluctuaciones día-noche en la actividad del NSQ. Los investigadores inyectaron 2-DG radioactiva a unas ratas durante el día y a otras por la noche. Luego se sacrificó a los animales y se prepararon autorradiografías de secciones transversales del cerebro. (La autorradiografía con 2-DG se describió en el Capítulo 5.) La Figura 9.28 muestra fotografías de dos de estas secciones transversales. Adviértase que la radioactividad (y, por lo tanto, una elevada actividad metabólica) es evidente en el NSQ del cerebro en el que la inyección se realizó durante el día *(izquierda)* (véase la ***Figura 9.28***).

El mecanismo de tictac del reloj biológico en el interior del NSQ podría implicar interacciones entre circuitos neuronales o podría ser una propiedad intrínseca de las propias neuronas individuales. Los datos indican esto último: que cada neurona contiene un reloj. Varios estudios han logrado mantener vivas a neuronas individuales del NSQ en un medio de cultivo. Por ejemplo, Welsh y cols. (1995) extrajeron tejido del NSQ de la rata y destruyeron las conexiones entre las células con papaína, una enzima que a veces se utiliza para ablandar la carne. Las células se situaron en la parte superior de un conjunto de microelectrodos, de manera que pudiera determinarse su actividad eléctrica. Al contrario que las neuronas del NSQ intacto, cuyos ritmos estaban sincronizados, las neuronas del cultivo mostraron en su actividad ritmos circadianos individuales e independientes. En la Figura 9.29 se representan los ciclos de actividad de cuatro neuronas. Como se puede observar, todas manifestaron ritmos circadianos, pero sus periodos de máxima actividad se dieron en diferentes momentos del día (véase la ***Figura 9.29***).

¿Qué es lo que produce el mecanismo de tictac intracelular? Durante muchos años, los investigadores han pensado que los ritmos circadianos se debían a la acción de una proteína que, al alcanzar cierto nivel en la célula, inhibía su propia producción. Como resultado, los niveles de la proteína empezarían a descender, lo que suprimiría la inhibición, y el ciclo de producción se iniciaría de nuevo (véase la ***Figura 9.30***).

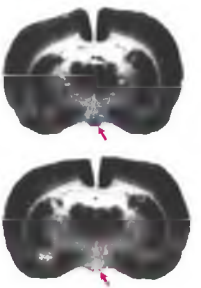


FIGURA 9.28 Control de los ritmos circadianos por el NSQ

En la figura se muestran autorradiografías de cortes transversales del cerebro de ratas a las que se les ha inyectado 2-DG radioactiva, durante el día *(izquierda)* y durante la noche *(derecha)*. La región oscura en la base del cerebro *(flechas)* indica un aumento de la actividad metabólica en los núcleos supraquiasmáticos.

(Tomado de Schwartz, W. J., and Gainer, H. *Science*, 1977, 197, 1089-1091 Reproducido con autorización.)

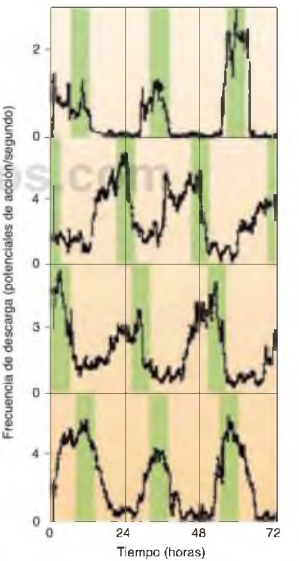


FIGURA 9.29 Frecuencia de descarga de las neuronas individuales del NSQ de un cultivo tisular

Se han añadido barras coloreadas para resaltar los valores máximos diarios. Obsérvese que, aunque cada neurona presenta un periodo de aproximadamente 1 día, los ciclos de actividad de las neuronas no están sincronizados.

(Tomado de Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., and Reppert, S. M. *Neuron*, 1995, 14, 697-706.)

booksmedicos.org

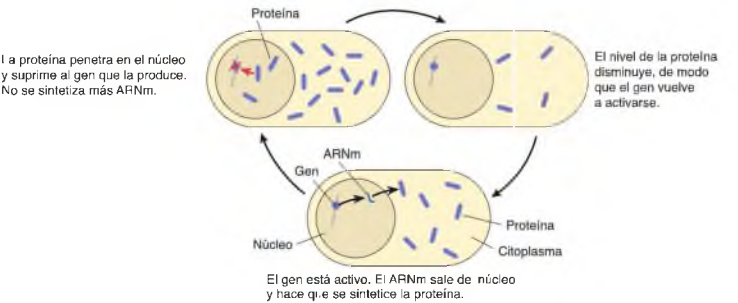


FIGURA 9.30 Control de los ritmos circadianos por el NSQ
Este esquema muestra una explicación simplificada del control molecular del mecanismo tictac diario de las neuronas del NSQ.

Un mecanismo semejante se descubrió en *Drosophila melanogaster*, la mosca común de la fruta, e investigaciones posteriores realizadas en mamíferos descubrieron un sistema similar (para una revisión, véase Golombek y Rosenstein, 2010). El sistema implica al menos siete genes y sus proteínas, y dos bucles de retroalimentación ligados. Cuando una de las proteínas producida por el primer bucle alcanza un nivel suficiente, comienza la actividad del segundo, lo que finalmente inhibe la producción de proteínas en el primer bucle y el ciclo comienza de nuevo. Así, el tictac intracelular está regulado por el tiempo que lleva producir y degradar un conjunto de proteínas. Yan y Silver (2004) encontraron que, si a animales que se han mantenido en la oscuridad se les expone a un breve periodo de luz intensa, los niveles de esas proteínas cambian. Además, pulsos de luz presentados durante diferentes fases del ritmo circadiano del animal tienen diferentes efectos en la producción de esas proteínas. Como vimos anteriormente, la exposición a la luz en diferentes momentos del día tiene un efecto diferente en la conducta de los animales, ajustando sus relojes biológicos, bien hacia delante, bien hacia atrás (Aschoff, 1979).

Los estudios genéticos han encontrado más pruebas de las semejanzas que existen entre el NSQ humano y el de los animales de laboratorio. En el estudio de Toh y cols. (2001) se observó que una mutación del cromosoma 2 de un gen de una de las proteínas implicadas en los bucles de retroalimentación mencionados antes en este subapartado *(per2)* es lo que causa el **síndrome de avance de fase del sueño.** Este síndrome provoca un avance de 4 horas en los ritmos de sueño y de temperatura corporal. Las personas que padecen este síndrome se duermen alrededor de las 7.30 de la tarde y se despiertan hacia las 9.30 de la mañana. Parece ser que la mutación cambia la relación entre el sincronizador (luz matutina) y la fase del reloj circadiano que opera en las células del NSQ. Ebisawa y cols. (2001) encontraron datos que indican que el trastorno opuesto, el **síndrome de retraso de fase del sueño,** puede deberse a una mutación del gen *per3*, localizado en el cromosoma 1. En este síndrome se da un retraso de 4 horas en el ritmo de sueño-vigilia. Las personas que lo padecen, por lo general, no pueden quedarse dormidas antes de las 2.00 de la madrugada y tienen dificultades para despertarse antes de media mañana. Allebrandt y cols. (2010) encontraron otro grupo más de variantes del gen (en el gen del *reloj*) que afectan a la duración del sueño de las personas.

Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina

Aunque el NSQ tiene un ritmo intrínseco de aproximadamente 24 horas, interviene en ritmos mucho más largos (se podría decir que actúa como un calendario biológico además de como un reloj biológico). Por ejemplo, el hámster macho manifiesta un ritmo anual de secreción de testosterona que parece basarse en la cantidad de luz que hay cada día: su época de celo empieza cuando aumenta la duración del día y termina cuando esta disminuye. Las lesiones del NSQ suprimen

síndrome de avance de fase del sueño Avance de 4 horas de los ritmos de sueño y temperatura corporal, al parecer debido a la mutación de un gen (*per2*) implicado en controlar la actividad rítmica de las neuronas del NSQ.

síndrome de retraso de fase del sueño Retraso de 4 horas de los ritmos de sueño y temperatura corporal, posiblemente debido a la mutación de un gen (*per3*) implicado en controlar la actividad rítmica de las neuronas del NSQ.

booksmedicos.org

estos ciclos anuales de reproducción y los testículos del animal segregan entonces testosterona todo el año (Rusak y Morin, 1976). Es posible que las lesiones alteren estos ciclos anuales debido a que destruyen el reloj de 24 horas mediante el cual se mide el periodo de luz diario para determinar la estación del año. Esto es, si el periodo de luz es considerablemente más corto de 12 horas, es invierno; si es considerablemente más largo de 12 horas, es verano.

En el control de los ritmos estacionales participa otra parte del cerebro: la **glándula pineal** (Bartness y cols., 1993). Esta estructura se sitúa por encima del mesencéfalo, delante del cerebelo (véase la ***Figura 9.31***). La glándula pineal segrega una hormona, llamada **melatonina** porque en algunos animales (principalmente peces, reptiles y anfibios) puede oscurecer transitoriamente la piel (la coloración oscura se debe a una sustancia química llamada *melanina*). En mamíferos, la melatonina controla los ritmos estacionales. Las neuronas del NSQ establecen conexiones sinápticas con neuronas del *núcleo paraventricular del hipotálamo* (el NPV), y los axones de estas neuronas recorren todo el trayecto hasta la médula espinal, donde forman sinapsis con neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático. Las neuronas posganglionares inervan la glándula pineal y controlan la secreción de melatonina.

En respuesta a las aferencias del NSQ, la glándula pineal segrega melatonina durante la noche. Esta melatonina actúa retroactivamente sobre varias estructuras del cerebro (incluido el NSQ, cuyas células contienen receptores de melatonina) y controla hormonas, procesos fisiológicos y conductas que presentan variaciones estacionales. Durante las noches prolongadas se segrega una gran cantidad de melatonina y el animal entra en la fase de invierno de su ciclo. Las lesiones que afectan al NSQ, al NPV o a la glándula pineal alteran los ritmos estacionales que están controlados por la duración del día —lo mismo que hace un corte hecho con un bisturí que interrumpe las conexiones neurales entre el NSQ y el NPV, lo cual indica que esta es una función del NSQ mediada por sus conexiones neurales con otra estructura—. Además, aunque los trasplantes de núcleos supraquiasmáticos fetales pueden restaurar los ritmos circadianos en animales con lesiones en el NSQ, no restauran los ritmos estacionales, ya que el tejido trasplantado no establece conexiones neurales con el NPV (Ralph y Lehman, 1991).

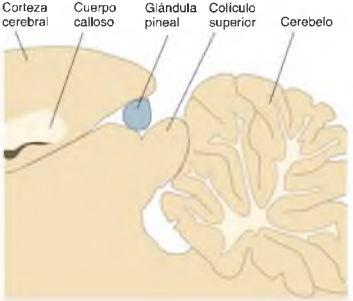


FIGURA 9.31 Glándula pineal, localizada en la superficie dorsal del mesencéfalo

(Adaptado de Paxinos, G., and Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Sydney: Academic Press, 1982. Reproducido con autorización.)

Cambios en los ritmos circadianos: cambio de turno de trabajo y desfase horario

Cuando la persona cambia bruscamente su ritmo diario de actividad, sus ritmos circadianos internos, controlados por el NSQ, se desincronizan de los de su medio ambiente. Por ejemplo, si una persona que normalmente trabaja durante el día empieza a trabajar en un turno de noche, o si alguien viaja hacia el este o el oeste atravesando varios husos horarios, su NSQ indicará al resto del cerebro durante el turno de noche (o en mitad del día, en el caso de un viaje en avión) que es hora de dormir. Esta discrepancia entre los ritmos internos y las señales ambientales provoca alteraciones del sueño y cambios del estado de ánimo, y perjudica su capacidad de actuar adecuadamente durante las horas de vigilia. Problemas como las úlceras, la depresión y los accidentes relacionados con la somnolencia son más frecuentes en quienes tienen horarios laborales que cambian a menudo (Drake y cols., 2004).

El desfase horario *(jet-lag)* es un fenómeno transitorio: al cabo de varios días, a las personas que han cruzado varios husos horarios les resulta más fácil dormirse en el momento adecuado y su nivel de alerta durante el día mejora. Por el contrario, el cambio de turno de trabajo puede ser un problema persistente cuando la persona tiene que hacerlo con frecuencia. Obviamente, la solución al desfase horario y a los problemas que origina el trabajo a turnos rotatorios es conseguir que el reloj interno se sincronice con las señales ambientales lo más pronto posible. El modo más obvio de empezar a hacerlo es proporcionar fuertes sincronizadores en el momento adecuado. En

glándula pineal Glándula acoplada al tectum dorsal. Produce melatonina e interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

melatonina Hormona segregada durante la noche por la glándula pineal. Interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

booksmedicos.org

efecto, si se expone a alguien a una luz intensa antes de que el ritmo circadiano de temperatura corporal esté en su punto más bajo (lo cual ocurre 1 o 2 horas antes del momento habitual del despertar), su ritmo circadiano se retrasa; y si la exposición a la luz intensa tiene lugar después del punto más bajo, el ritmo circadiano se adelanta (Dijk y cols., 1995). De hecho, varios estudios han demostrado que la exposición a una luz intensa en el momento apropiado hace más fácil la transición (Boulos y cols., 1995). Asimismo, la gente se adapta más rápidamente a los cambios de turno si en el lugar de trabajo se mantiene la luz artificial en un nivel intenso y el dormitorio se mantiene lo más oscuro posible (Horowitz y cols., 2001).

Como se ha visto en el apartado anterior, la función de la melatonina en el control de los ritmos estacionales se conoce bien. Los estudios de los últimos años sugieren que la melatonina también puede participar en el control de los ritmos circadianos. Como se ha expuesto, la melatonina se segrega durante la noche, que, para los mamíferos diurnos como somos nosotros, es el periodo durante el que se duerme. Pero, aunque en nuestra especie no existen ritmos estacionales pronunciados, el ritmo diario de secreción de melatonina persiste. Así pues, la melatonina ha de tener otras funciones aparte de la de regular los ritmos estacionales.

Hay estudios en los que se ha encontrado que la melatonina, al actuar sobre receptores del NSQ, puede afectar a la sensibilidad de sus neuronas a los sincronizadores y puede alterar por sí misma los ritmos circadianos (Gillette y McArthur, 1995; Starkey y cols., 1995). Los investigadores todavía no saben exactamente cuál es la función que desempeña la melatonina en el control de los ritmos circadianos, pero ya han descubierto aplicaciones prácticas. La secreción de melatonina suele alcanzar su nivel más alto al principio de la noche, hacia la hora de acostarse. Los investigadores han comprobado que la administración de melatonina en el momento adecuado (en la mayoría de los casos, justo antes de acostarse) reduce significativamente los efectos adversos tanto del desfase horario como de los cambios de turno de trabajo (Arendt y cols., 1995; Deacon y Arendt, 1996). Las personas ciegas que han perdido los ojos o sufrido lesiones retinianas que destruyeron las células ganglionares con melanopsina además de los conos y bastones, mostrarán ritmos circadianos desincronizados y autónomos. En esos casos, se ha empleado la melatonina a la hora de acostarse para sincronizar los ritmos circadianos, y se ha logrado mejorar los ciclos de sueño (Skene, Lockley y Arendt, 1999).

RESUMEN INTERMEDIO

Relojes biológicos

Nuestra vida diaria se caracteriza por ciclos en la actividad física, el sueño, la temperatura corporal, la secreción de hormonas y en muchos otros cambios fisiológicos. Los ritmos circadianos —aquellos que tienen un periodo aproximado de 1 día— están controlados por relojes biológicos localizados en el cerebro. Parece ser que el principal reloj biológico se halla en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La lesión de este núcleo altera la mayoría de los ritmos circadianos, y la actividad de las neuronas que se localizan en él se relaciona con el ciclo día-noche. La luz, que es detectada por células ganglionares retinianas especiales que contienen un fotopigmento llamado melanopsina, actúa como un sincronizador para la mayoría de los ritmos circadianos. El reloj biológico humano tiende a retrasarse un poco, adquiriendo un periodo de aproximadamente 25 horas. La estimulación que produce ver la luz del día por la mañana se transmite desde la retina al NSQ, y se resincroniza el ciclo diario. La información procedente del NSQ se transmite a través de la zona subparaventricular y el núcleo dorsomedial del hipotálamo a las regiones encefálicas implicadas en el sueño y la vigilia.

El mecanismo de tictac está controlado por neuronas individuales, más que por circuitos de neuronas. Cada tic, que dura aproximadamente 24 horas, consiste en la producción y degradación de una serie de proteínas en dos bucles interrelacionados que actúan retroactivamente sobre los genes encargados de su propia producción.

El NSQ y la glándula pineal controlan los ritmos anuales. Durante la noche, el NSQ envía señales a la glándula pineal para que segregue melatonina. La secreción prolongada de melatonina, lo cual ocurre durante el invierno, hace que el animal entre en la fase de invierno de su ciclo anual. La melatonina al parecer también está implicada en la sincronización de

booksmedicos.org

los ritmos circadianos. Esta hormona puede ayudar a las personas a adaptarse a los efectos de los cambios de turno de trabajo o del desfase horario, e incluso puede sincronizar los ritmos diarios de las personas ciegas, a quienes la luz no les sirve como sincronizador.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Hasta hace poco tiempo (en términos de evolución de nuestra especie) nuestros ancestros tendían a irse a dormir cuando se ocultaba el sol y a levantarse cuando amanecía. Una vez que nuestros antepasados aprendieron a controlar el fuego, sin duda permanecieron despiertos algo más de tiempo, sentados frente al fuego. Cuando se inventó una iluminación barata y eficaz, muchos miembros de nuestra especie adquirieron el hábito de permanecer despiertos hasta tarde y levantarse varias horas después del amanecer. Considerando que nuestro reloj biológico y los mecanismos neuronales que controla evolucionaron hace largo tiempo, ¿piensa el lector que los cambios en nuestros ritmos diarios perjudican alguna de nuestras capacidades físicas y cognitivas?

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

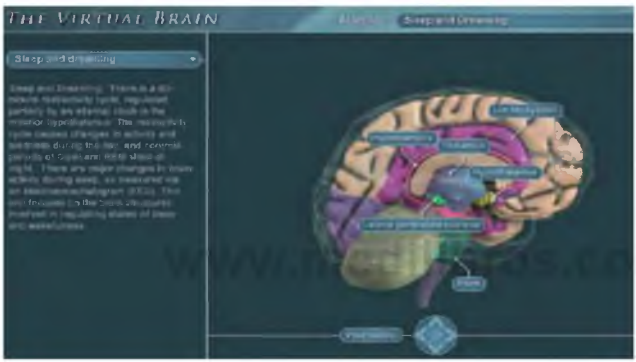
1. Describa el curso de una noche de sueño, sus fases y las características de las mismas.
2. Defina insomnio, fármacos somníferos y apnea del sueño.
3. Explique la narcolepsia y los problemas asociados al sueño REM y de ondas lentas.
4. Revise las hipótesis de que el sueño sirve de periodo de restablecimiento describiendo los efectos de la privación del sueño, el ejercicio y la actividad mental, y explique las funciones del sueño REM.
5. Evalúe los datos científicos a favor de que el inicio y la cantidad del sueño están controlados químicamente y describa el control neuronal del *arousal*.
6. Explique el control neuronal del sueño de ondas lentas y el REM.
7. Describa los ritmos circadianos y explique las investigaciones acerca de la función del núcleo supraquiasmático en el control de estos ritmos.
8. Describa la base temporal del reloj circadiano, el control de los ritmos estacionales y las variaciones en los ritmos circadianos causadas por los horarios laborales y viajes.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ DORMIR Y SOÑAR

Los circuitos neuronales responsables del dormir están compuestos por núcleos distribuidos por todo el encéfalo subcortical. Al parecer, hay circuitos que ayudan a mantener a vigilancia y el *arousal*. Otros circuitos los inhiben. Hay un circuito que desencacena el sueño, otro el REM, y otro más que finaliza la fase REM. El módulo **Dormir y soñar** del encéfalo virtual le ayudará a visualizar estos circuitos encefálicos.



booksmedicos.org

capítulo

10

Conducta reproductora

Sumario

- **Desarrollo sexual**
  - Producción de gametos y fertilización
  - Desarrollo de los órganos sexuales
  - Maduración sexual
  - ***Resumen intermedio***
- **Control hormonal de la conducta sexual**
  - Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos
  - Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio
  - Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización
  - Efectos de las feromonas
  - Conducta sexual humana
  - Orientación sexual
  - ***Resumen intermedio***
- **Control neural de la conducta sexual**
  - Machos
  - Hembras
  - Formación de vínculos de pareja
  - ***Resumen intermedio***
- **Conducta parental**
  - Conducta maternal de los roedores
  - Control hormonal de la conducta maternal
  - Control neural de la conducta maternal
  - Control neural de la conducta paternal
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Un trágico accidente quirúrgico sugirió, inicialmente, que la identidad sexual de las personas y su orientación sexual no estaban estrictamente controladas por factores biológicos, y que estas características podían ser modeladas por el modo en el que se criaba al niño (Money y Ehrhardt, 1972). Se crió a dos gemelos univitelinos normalmente hasta los 7 meses, edad en la que el pene de uno de los niños se lesionó accidentalmente durante la circuncisión. El cauterio (un instrumento que corta tejido mediante corriente eléctrica) se había ajustado demasiado alto y, en vez de eliminar solo el prepucio, la corriente quemó todo el pene. Después de un período de agónica indecisión, los padres decidieron criar a niño como una niña. Juan se convirtió en Juana.

Los padres de Juana comenzaron a vestirla como a una niña y a tratarla como tal. Los cirujanos realizaron una operación de cambio de sexo, eliminando los testículos y creando una vagina. Al principio, los psicólogos que estudiaron a Juana dijeron que era una niña feliz y normal, y concluyeron que era el modo en que se educaba al niño o la niña lo que determinaba su identidad sexual. Muchos autores vieron en este caso un triunfo de la socialización sobre la biología.

Por desgracia, esta conclusión fue prematura (Diamond y Sigmundson, 1997). Ocurrió que, aunque Juana no sabía que había nacido siendo chico, era infeliz como niña. Se sentía como si realmente fuera un chico e incluso intentaba orinar de pie. Siendo una adolescente infeliz, amenazaba con suicidarse, por lo que su familia y los médicos estuvieron de acuerdo en cambiarle nuevamente de sexo. Se interrumpió el tratamiento con estrógenos que había estado recibiendo, comenzó a tomar andrógenos, se le practicó una mastectomía y los cirujanos le crearon un pene. Juana volvió a ser Juan de nuevo. Finalmente, su padre le dijo que había nacido siendo chico, revelación que Juan recibió con gran alivio. En la actualidad, Juan está felizmente casado y ha adoptado a los hijos de su mujer.

Ahora sabemos los verdaderos nombres de esta persona: en realidad, Bruce se convirtió en Brenda, quien eligió el nombre de David cuando decidió volver a ser chico otra vez. Un libro ha narrado su historia (Colapinto, 2000), y en un documental de televisión de 2002 —Sexo: *desconocido*, en canal Nova— se recogieron entrevistas con Davic, su madre, el doctor Diamond y otras personas implicadas en este desdichado caso. Lamentablemente, Davic perdió después su trabajo, el matrimonio se separó y en mayo de 2004, a los 38 años de edad, se suicidó.

www.medilibros.com

Las conductas reproductoras constituyen la categoría más importante de conductas sociales, porque, sin ellas, la mayoría de las especies no sobrevivirían. Estas conductas —que incluyen el cortejo, el apareamiento, la conducta parental y la mayor parte de las conductas agresivas— constituyen las formas más destacables de **conductas sexualmente dimorfas**, es decir, conductas que difieren en machos y hembras (*di* + *morphous:* «dos formas»). Como veremos, las hormonas presentes tanto antes como después del nacimiento juegan un papel muy importante en el desarrollo y control de las conductas sexualmente dimorfas.

En este capítulo se describe el desarrollo sexual masculino y femenino, y luego se aborda el tema del control neural y hormonal de las dos conductas sexualmente dimorfas más importantes para la reproducción: la conducta sexual y la conducta parental.

Desarrollo sexual

El sexo cromosómico de una persona se determina en el momento de la fertilización. Sin embargo, este acontecimiento no es más que el primero de una serie de pasos que culminan en el desarrollo de un hombre o una mujer. En este apartado se analizan las principales particularidades del desarrollo sexual.

Producción de gametos y fertilización

Todas las células del cuerpo humano (excepto los espermatozoides y los óvulos) tienen 23 pares de cromosomas. El ADN que constituye estos cromosomas contiene la información genética que programa el desarrollo de un ser humano. Nos enorgullecemos de nuestra capacidad para crear circuitos computarizados en miniatura en *chips* de silicio, pero este logro resulta primitivo si consideramos que el anteproyecto de un ser humano es demasiado pequeño para poder percibirse a simple vista.

conducta sexualmente dimorfa Conducta que presenta formas diferentes o que tiene diferentes probabilidades de producirse, o que ocurre en circunstancias distintas en machos y en hembras.

booksmedicos.org

La producción de **gametos** (óvulos y espermatozoides; *gamein* significa «casarse») tiene lugar mediante una forma especial de división celular, un proceso que da lugar a células que contienen un miembro de cada uno de los 23 pares de cromosomas. El desarrollo del ser humano se inicia en el momento de la fertilización, cuando se unen un espermatozoide y un óvulo, que pasan a compartir sus 23 cromosomas individuales para reconstituir los 23 pares de cromosomas.

El sexo genético de una persona se determina en el momento de la fertilización del óvulo por el espermatozoide del padre. Veintidós de los 23 pares de cromosomas determinan el desarrollo físico del organismo independientemente de su sexo. El último par consta de dos **cromosomas sexuales**, que contienen genes que determinan si el descendiente será niño o niña.

Existen dos tipos de cromosomas sexuales: cromosomas X y cromosomas Y. Las hembras tienen dos cromosomas X (XX); por lo tanto, todos los óvulos de una mujer contienen un cromosoma X. Los machos tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (XY). Cuando los cromosomas sexuales de un hombre se dividen, la mitad de los espermatozoides contienen un cromosoma X, y la otra mitad, un cromosoma Y. Un espermatozoide portador de un cromosoma Y da lugar a un óvulo fertilizado XY; por lo tanto, a un hombre. Un espermatozoide portador de un cromosoma X da lugar a un óvulo fertilizado XX; por consiguiente, a una hembra (véase la ***Figura 10.1***).

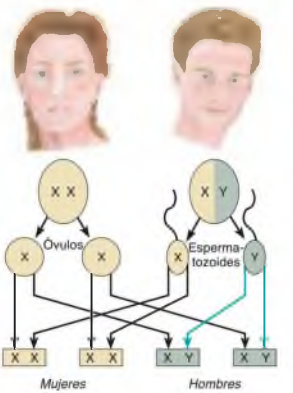


FIGURA 10.1 Determinación del sexo

El sexo de la descendencia depende de si el espermatozoide que fertiliza al óvulo es portador de un cromosoma X o un cromosoma Y.

Desarrollo de los órganos sexuales

Los hombres y las mujeres difieren en muchos aspectos: sus cuerpos son diferentes, partes de su cerebro son diferentes y sus conductas reproductoras son diferentes. ¿Todas estas diferencias están codificadas directamente en el minúsculo cromosoma Y, el único componente de la dotación genética que distingue a los hombres de las mujeres? La respuesta es *no*. El cromosoma X y los 22 cromosomas asexuados que se encuentran en las células tanto de hombres como de mujeres contienen toda la información necesaria para que se desarrolle el cuerpo de cada sexo. La exposición a hormonas sexuales, tanto antes como después del nacimiento, es la causa de nuestro dimorfismo sexual. Lo que controla el cromosoma Y es el desarrollo de las glándulas que producen las hormonas sexuales masculinas.

GÓNADAS

Existen tres categorías generales de órganos sexuales: las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales externos. Lo que primero se desarrollan son las **gónadas** —testículos u ovarios—. Las gónadas (del término griego *gonos*, «procreación») tienen una doble función: producen óvulos o espermatozoides y segregan hormonas. En la sexta semana del desarrollo prenatal, los fetos de hombre y de mujer son idénticos: ambos sexos tienen un par de gónadas indiferenciadas idénticas, que pueden convertirse ya sea en testículos, ya sea en ovarios. El factor que controla su evolución parece ser un gen singular del cromosoma Y, denominado ***Sry*** (del inglés *Sex-determining region Y*). Este gen produce una proteína que se une al ADN de las células de las gónadas indiferenciadas y hace que se conviertan en testículos. (Se crea o no, las palabras «testículos» y «testificar» tienen la misma raíz, que significa «ser testigo». Cuenta la leyenda que los antiguos romanos colocaban su mano derecha sobre sus genitales mientras juraban que dirían la verdad ante el tribunal. Solo los hombres podían testificar.) Sin el gen *Sry*, las gónadas indiferenciadas se convierten en ovarios. De hecho, se conocen pocos casos de hombres XX, una anomalía que puede ocurrir cuando el gen *Sry* se transloca del cromosoma Y al cromosoma X durante la producción del esperma paterno. Aunque el gen *Sry* inicia el proceso de diferenciación gonadal, se necesitan al menos otros dos genes para completar este proceso.

▷ **gameto** Célula reproductora madura: un espermatozoide o un óvulo.
▷ **cromosoma sexual** Los cromosomas X e Y, que determinan el sexo de un organismo. Normalmente, los individuos XX son hembras y los XY son machos.
▷ **gónada** Ovario o testículo.
▷ ***Sry*** Gen del cromosoma Y cuyo producto prepara a las gónadas no diferenciadas de un feto para desarrollarse como testículos.

booksmedicos.org

Una vez que las gónadas se han desarrollado, se desencadena una serie de acontecimientos que determinan el sexo de un individuo. Estos acontecimientos están dirigidos por hormonas, las cuales afectan al desarrollo sexual de dos maneras. Durante el desarrollo prenatal estas hormonas ejercen **efectos organizadores,** que influyen en el desarrollo de los órganos sexuales de una persona y de su cerebro. Estos efectos son permanentes: una vez que se sigue una determinada vía en el curso del desarrollo, ya no hay vuelta atrás. El segundo papel de estas hormonas es su **efecto activador.** Estos efectos ocurren en una etapa posterior de la vida, después de que los órganos sexuales se hayan desarrollado. Por ejemplo, las hormonas activan la producción de los espermatozoides, posibilitan la erección y la eyaculación, e inducen la ovulación. Dado que los cuerpos de hombres y mujeres adultos se han organizado de manera diferente, las hormonas sexuales tendrán efectos activadores distintos en los dos sexos.

ÓRGANOS SEXUALES INTERNOS

Al principio del desarrollo embrionario, los órganos sexuales internos son *bisexuales,* es decir, todos los embriones contienen los precursores de los órganos sexuales tanto de la mujer como del hombre. Sin embargo, durante el tercer mes de gestación solo se desarrolla uno de estos precursores, y el otro desaparece. El precursor de los órganos sexuales femeninos internos, que da lugar a las *fimbrias* y las *trompas de Falopio,* el *útero* y los *dos tercios internos de la vagina,* se llama **sistema de Müller.** El precursor de los órganos sexuales internos masculinos, que da lugar al *epidídimo,* el *conducto deferente,* las *vesículas seminales* y la *próstata,* se denomina **sistema de Wolff.** Estos sistemas reciben el nombre de sus descubridores, Müller y Wolff (véase la ***Figura 10.2***).

El sexo de los órganos sexuales internos de un feto depende de la presencia o ausencia de hormonas segregadas por los testículos: si dichas hormonas están presentes, se desarrolla el sistema de Wolff; si no, se desarrolla

efecto organizador (de una hormona) Efecto de una hormona sobre la diferenciación y el desarrollo tisular.

efecto activador (de una hormona) Efecto de una hormona que ocurre en el organismo totalmente desarrollado. Puede depender de la exposición previa de dicho organismo a los efectos organizadores de las hormonas.

sistema de Müller Precursor embrionario de los órganos sexuales internos femeninos.

sistema de Wolff Precursor embrionario de los órganos sexuales internos masculinos.

www.meditibros.com

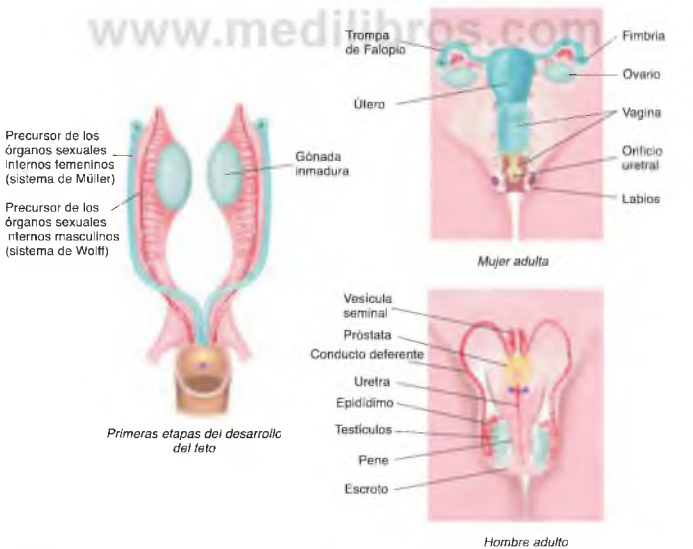


FIGURA 10.2 Desarrollo de los órganos sexuales internos

booksmedicos.org

el sistema de Müller. Este último (el sistema femenino) no necesita ningún estímulo hormonal de las gónadas para desarrollarse: simplemente lo hace. (El síndrome de Turner, una alteración del desarrollo sexual que explicaremos más adelante, aporta pruebas de ello.) Por el contrario, las células del sistema de Wolff (el sistema masculino) no se desarrollan a no ser que las estimule una hormona. Así pues, los testículos segregan dos tipos de hormonas. El primero, una hormona peptídica denominada **hormona inhibidora del sistema de Müller,** que hace exactamente lo que indica su nombre: impide el desarrollo del sistema de Müller (femenino); por consiguiente, tiene un **efecto desfeminizante.** El segundo, un grupo de hormonas esteroides llamadas **andrógenos,** que estimulan el desarrollo del sistema de Wolff. (Este tipo de hormonas también tiene un nombre muy apropiado: *andros* significa «hombre» y *gennan* significa «producir».) Los andrógenos tienen un **efecto masculinizante.**

La masculinización depende de dos andrógenos distintos. El primero, la **testosterona,** que es segregada por los testículos y recibe su nombre por su relación con estas glándulas. Una enzima denominada *5-α-reductasa* convierte parte de la testosterona en otro andrógeno, conocido como **dihidrotestosterona.**

Como se recordará del Capítulo 2, las hormonas ejercen sus efectos sobre sus células «diana», estimulando los receptores hormonales apropiados. Así pues, el precursor de los órganos sexuales internos masculinos —el sistema de Wolff— contiene receptores de andrógenos acoplados con mecanismos celulares que *impulsan* el crecimiento y la división. Cuando las moléculas de andrógenos se unen a estos receptores, el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales se desarrollan y crecen. En cambio, las células del sistema de Müller contienen receptores de la hormona inhibidora del sistema de Müller que *impiden* el crecimiento y la división. De este modo, si está presente la hormona inhibidora del sistema de Müller, se inhibe el desarrollo de los órganos sexuales internos femeninos.

El hecho de que los órganos sexuales internos del embrión humano sean bisexuales y tengan la posibilidad de desarrollarse, ya sea como hombre, ya sea como mujer, lo demuestran espectacularmente dos trastornos genéticos: el *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* y el *síndrome del conducto mülleriano persistente.* Algunas personas son insensibles a los andrógenos, es decir, presentan el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos,** uno de los trastornos más acertadamente denominados (Money y Ehrhardt, 1972; McLean, Warne y Zajac, 1995.) La causa de este síndrome es una mutación genética que impide la formación de receptores de andrógenos funcionales. (El gen para los receptores de andrógenos se localiza en el cromosoma X.) Las gónadas primordiales de un feto genéticamente masculino con síndrome de insensibilidad a los andrógenos se convierten en testículos y segregan tanto la hormona inhibidora del sistema de Müller como andrógenos. La falta de receptores de andrógenos impide que los andrógenos ejerzan su efecto masculinizante y, por ello, el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata no pueden desarrollarse. Sin embargo, la hormona inhibidora del sistema de Müller sigue ejerciendo su efecto desfeminizante e impide que se desarrollen los órganos sexuales internos femeninos, de modo que el útero, la fimbria y las trompas de Falopio no se desarrollan y la vagina es poco profunda. Los genitales externos son femeninos y en la pubertad se desarrolla un cuerpo de mujer. Por supuesto, al carecer de útero y ovarios, estas personas no pueden tener hijos. En los Juegos Olímpicos de Atlanta, 1996, se empleó una prueba basada en una sonda molecular de Sry para asegurar que las posibles participantes carecían del gen *Sry* y, por tanto, no eran hombres haciéndose pasar por mujeres. Pero esta controvertida prueba clasificaría erróneamente como hombres a mujeres XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Puesto que los andrógenos no pueden estimular el desarrollo muscular en aquellas personas cuyas células son insensibles a estas hormonas, la presencia del gen *Sry* no indica que sean hombres intentando competir como mujeres. Las mujeres con insensibilidad a los andrógenos tienen cuerpos femeninos y la fuerza muscular típica de las mujeres. En todo caso, vencieron la ciencia y el sentido común, y las pruebas de sexo se suspendieron para los Juegos Olímpicos de verano de 2000.

El segundo trastorno genético, el **síndrome del conducto de Müller persistente,** puede deberse a dos causas:

▷ **hormona inhibidora del sistema de Müller** Péptido segregado por los testículos del feto, que inhibe el desarrollo del sistema de Müller, el cual, sin su efecto, se convertiría en los órganos sexuales internos femeninos.

▷ **efecto desfeminizante** Efecto de una hormona que actúa en las primeras etapas del desarrollo, reduciendo o impidiendo el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales características de las hembras.

▷ **andrógeno** Hormona esteroide sexual masculina. La testosterona es el andrógeno más importante en los mamíferos.

▷ **efecto masculinizante** Efecto de una hormona que actúa en las primeras etapas tempranas del desarrollo induciendo el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales características de los machos.

▷ **testosterona** El principal andrógeno que existe en los machos.

▷ **dihidrotestosterona** Andrógeno que se produce a partir de la testosterona mediante la acción de la enzima 5-α-reductasa.

▷ **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** Cuadro clínico ocasionado por la carencia congénita de receptores funcionales de andrógenos. En una persona con cromosomas sexuales XY, origina el desarrollo de una mujer con testículos, pero sin órganos sexuales internos.

▷ **síndrome del conducto de Müller persistente** Trastorno debido a la inexistencia congénita de la hormona inhibidora del sistema de Müller o de receptores para esta hormona. En el macho causa el desarrollo de órganos sexuales internos tanto masculinos como femeninos.

booksmedicos.org

o bien a un fallo en la producción de la hormona inhibidora del sistema de Müller, o bien a la falta de receptores para esta hormona (Warne y Zajac, 1998). Cuando este síndrome se manifiesta en hombres genéticos, los andrógenos ejercen su efecto masculinizante, pero no se produce la desfeminización. Por lo tanto, la persona nace con los *dos* conjuntos de órganos sexuales internos, el masculino y el femenino. La existencia de órganos sexuales femeninos adicionales, por lo general, interfiere en el funcionamiento normal de los órganos sexuales masculinos.

Hasta aquí hemos hablado solo de las hormonas sexuales masculinas. ¿Y lo que respecta al desarrollo sexual prenatal femenino? Una anomalía cromosómica indica que, para que se desarrolle el sistema de Müller, no son necesarias las hormonas producidas por los órganos sexuales femeninos. Esto ha dado lugar al dicho: «la tendencia de la Naturaleza es crear una hembra». Las personas con **síndrome de Turner** solo tienen un cromosoma sexual: un cromosoma X (por lo tanto, en lugar de tener células XX tienen células X0 —0 [cero] indica la ausencia de un cromosoma sexual—). En la mayoría de los casos, el cromosoma X existente procede de la madre, lo cual significa que la causa del trastorno radica en un espermatozoide defectuoso (Knebelmann y cols., 1991). Debido a la ausencia de cromosoma Y, los testículos no se desarrollan; además, debido a que se necesitan dos cromosomas X para que se produzcan los ovarios, tampoco se desarrollan estas glándulas. Sin embargo, aunque las personas con síndrome de Turner no tienen gónadas, se desarrollan como mujeres, con órganos sexuales internos femeninos y genitales externos normales —prueba de que los fetos no necesitan los ovarios o las hormonas que estos producen para desarrollarse como mujeres—. Por supuesto, se les ha de administrar estrógenos para inducirles la pubertad y la maduración sexual. Tampoco pueden tener hijos, ya que sin ovarios no pueden producir óvulos.

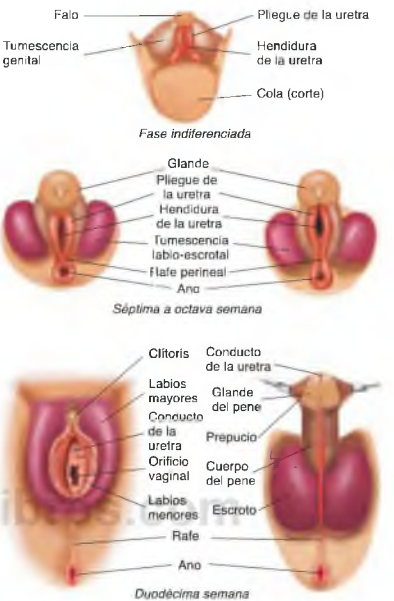


FIGURA 10.3 Desarrollo de los genitales externos
(Adaptado de Spaulding, M. H., in *Contributions to Embryology*, Vol. 13. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1921.)

GENITALES EXTERNOS

Los genitales externos son los órganos sexuales visibles, incluyendo el pene y el escroto en los hombres y los labios, el clítoris y la parte externa de la vagina en las mujeres (véase la ***Figura 10.3***). Como acabamos de ver, los genitales externos no necesitan la estimulación de las hormonas sexuales femeninas para convertirse en femeninos: se desarrollan así de manera natural. Sin embargo, en presencia de la dihidrotestosterona, los genitales externos se convierten en masculinos. Así pues, el sexo de los genitales externos de una persona viene determinado por la presencia o ausencia de andrógenos, lo que explica que las personas con síndrome de Turner tengan genitales externos femeninos pese a carecer de ovarios. Las personas con síndrome de insensibilidad a los andrógenos también tienen genitales externos femeninos, porque sin receptores de andrógenos sus células no pueden responder a los andrógenos producidos por sus testículos.

En la Figura 10.4 se resumen los factores que controlan el desarrollo de las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales (véase la ***Figura 10.4***).

Maduración sexual

Los caracteres sexuales *primarios* incluyen las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales externos. Estos órganos existen en el momento del nacimiento. Los caracteres sexuales *secundarios*, como el desarrollo de las mamas y el ensanchamiento de caderas, o la barba y la voz grave, no se manifiestan hasta la pubertad. Sin

síndrome de Turner Existencia de un único cromosoma sexual (un cromosoma X). Se caracteriza por la ausencia de ovarios, siendo, por lo demás, los órganos sexuales y los genitales femeninos normales.

booksmedicos.org

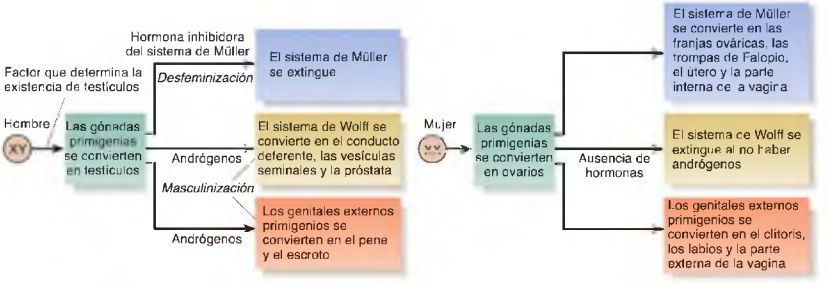


FIGURA 10.4 Control hormonal del desarrollo de los órganos sexuales internos

ver sus genitales, tenemos que descifrar el sexo de un preadolescente por su corte de pelo o su manera de vestir, ya que los cuerpos de los chicos y las chicas son bastante similares. Sin embargo, en la pubertad las gónadas reciben estimulación para que produzcan sus hormonas, y estas hormonas hacen que la persona madure sexualmente. El inicio de la pubertad tiene lugar cuando células del hipotálamo segregan **hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH)**, las cuales estimulan la producción y liberación de dos hormonas gonadótropas en el lóbulo anterior de la hipófisis, la adenohipófisis. Las gonadotropinas, u hormonas gonadótropas («dirigidas hacia las gónadas»), estimulan a las gónadas para que produzcan *sus* hormonas. De estas depende, en última instancia, la maduración sexual (véase la ***Figura 10.5***).

Las dos hormonas gonadótropas son **la hormona foliculoestimulante (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH),** denominadas así por los efectos que producen en las mujeres (la producción de un *folículo* y su posterior *luteinización*, que se describirán en el siguiente apartado de este capítulo). Sin embargo, las mismas hormonas se producen también en los hombres, estimulando los testículos para que produzcan espermatozoides y segreguen testosterona. Si se intercambia la hipófisis en ratas macho y hembra, los ovarios y los testículos responden perfectamente a las hormonas segregadas por la nueva hipófisis (Harris y Jacobsohn, 1951-1952).

La secreción de GnRH, que dirige la producción de gonadotropinas, las cuales, a su vez, estimulan la pubertad y la producción de hormonas sexuales por parte de las gónadas, está controlada por otro péptido, la **kisspeptina.** (El curioso nombre de este péptido —*kiss* significa beso en inglés— no hace referencia a una conducta que a veces sirve de prolegómeno de un encuentro sexual, sino que tiene que ver con Hershey, Pennsylvania, la localidad del laboratorio donde se descubrió el gen que codifica el péptido. Esta ciudad también aloja la empresa

FIGURA 10.5 Maduración sexual

La pubertad sexual se inicia cuando el hipotálamo segrega hormonas liberadoras de gonadotropinas, las cuales activan la secreción de gonadotropinas en la adenohipófisis.

▷ **hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)** Hormona hipotalámica que estimula a la adenohipófisis para que segregue gonadotropinas.

▷ **gonadotropina (u hormona gonadótropa)** Hormona segregada por la adenohipófisis, que ejerce un efecto estimulador sobre las células de las gónadas.

▷ **hormona foliculoestimulante (FSH)** Hormona segregada por la adenohipófisis, que origina el desarrollo del folículo ovárico y la maduración del óvulo.

▷ **hormona luteinizante (LH)** Hormona segregada por adenohipófisis, que causa la ovulación y hace que el folículo ovárico se transforme en el cuerpo lúteo.

▷ **kisspeptina** Péptido producido por las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo bajo el control de los receptores de leptina; esencial para el inicio de la pubertad y el mantenimiento de la capacidad reproductora.

booksmedicos.org

fabricante de los Hershey's Kisses, unos bombones.) La kisspeptina, producida por las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo, es esencial para el comienzo de la pubertad y el mantenimiento de la capacidad reproductora masculina y femenina (Millar y cols., 2010).

A lo largo de más de un siglo, ha ido disminuyendo en los países desarrollados la edad a la que los niños (especialmente las niñas) alcanzan la pubertad, seguramente debido a una mejor nutrición (Foster y Nagatani, 1999). Las chicas que se quedan extremadamente delgadas debido al ejercicio físico o la dieta suelen alcanzar la pubertad más tarde de lo normal (pensemos en una gimnasta olímpica), mientras que las chicas obesas suelen alcanzar la pubertad antes (Frisch, 1990). Como veremos en el Capítulo 12, la *leptina*, una hormona peptídica segregada por los adipocitos bien nutridos, proporciona al cerebro una importante señal relativa a la cantidad de tejido graso del cuerpo, de modo que, si la grasa corporal aumenta, el nivel de leptina en sangre aumenta e indica al cerebro que suprima el apetito. Esta hormona también interviene determinando el inicio de la pubertad en las mujeres: actúa sobre los receptores de leptina presentes en las neuronas secretoras de kisspeptina del núcleo arqueado (Smith y cols., 2006).

En respuesta a las hormonas gonadótropas (que suelen llamarse *gonadotropinas*), las gónadas segregan hormonas sexuales esteroideas. Así, los ovarios producen **estradiol,** un tipo de hormonas conocidas como **estrógenos,** y, como vimos, los testículos producen testosterona, un andrógeno. Ambos tipos de glándulas también producen una pequeña cantidad de hormonas del otro sexo. Los esteroides gonadales tienen efectos sobre muchas partes del cuerpo. Tanto el estradiol como los andrógenos inician el cierre de las zonas de crecimiento de los huesos, deteniendo así el crecimiento esquelético. El estradiol provoca también el desarrollo de las mamas, el crecimiento de la mucosa uterina, cambios en los depósitos de grasa corporal y la maduración de los genitales femeninos. En los hombres, los andrógenos estimulan el crecimiento del vello facial, el de las axilas y el púbico, agravan la voz, alteran la línea capilar de la cabeza (causando a menudo calvicie más tarde), estimulan el desarrollo muscular y provocan el desarrollo de los genitales. Esta descripción omite dos caracteres sexuales secundarios femeninos: el vello de las axilas y el púbico, ya que estos caracteres no se deben al estradiol, sino a los andrógenos segregados por la corteza de las glándulas suprarrenales. Incluso un hombre castrado antes de la pubertad (al que se le han extirpado los testículos) tendrá vello en las axilas y en el pubis, estimulado por sus propios andrógenos suprarrenales. En la Tabla 10.1 se presenta una lista de las principales hormonas sexuales y ejemplos de sus efectos. Algunos de estos efectos serán tratados posteriormente en este capítulo (véase la ***Tabla 10.1***).

La doble posibilidad de algunos de los caracteres sexuales secundarios se mantiene a lo largo de toda la vida. Si un hombre recibe tratamiento con estrógenos (p. ej., para controlar un tumor dependiente de andrógenos) le crecerán pechos y su vello facial se volverá más fino y suave. Sin embargo, su voz seguirá siendo grave, ya que el alargamiento de la laringe es permanente. Por el contrario, una mujer que reciba altos niveles de andrógenos (generalmente, debido a un tumor que segregue andrógenos) desarrollará barba y su voz se volverá más grave.

estradiol Principal estrógeno en muchos mamíferos, incluidos los seres humanos.

estrógeno Tipo de hormonas sexuales que dan lugar a la maduración de los genitales femeninos, la proliferación del tejido de las mamas y el desarrollo de otros rasgos físicos característicos de las hembras.

TABLA 10.1 Clasificación de las hormonas esteroides sexuales

Clase	Principal hormona en seres humanos (lugar en el que se producen)	Ejemplos de sus efectos
Andrógenos	Testosterona (testículos)	Desarrollo del sistema de Wolff; producción de espermatozoides; crecimiento del vello facial, púbico y axilar; desarrollo muscular; aumento de tamaño de la laringe; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en hombres (¿y en mujeres?)
	Dihidrotestosterona (producida a partir de la testosterona por acción de la 5-α-reductasa)	Maduración de los genitales externos masculinos
	Androstenediona (glándulas suprarrenales)	En mujeres, crecimiento de vello púbico y axilar, menos importante que la testosterona y la dihidrotestosterona en hombres

booksmedicos.org

TABLA 10.1 (Continuación)

Clase	Principal hormona en seres humanos (lugar en el que se producen)	Ejemplos de sus efectos
Estrógenos	Estradiol (ovarios)	Maduración de los genitales femeninos; crecimiento de los senos; alteraciones de los depósitos adiposos; crecimiento de la mucosa uterina; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en mujeres (?)
Gestágenos	Progesterona (ovarios)	Mantenimiento de la mucosa uterina
Hormonas hipotalámicas	Gonacoliberina (GnRH) (hipotálamo)	Secreción de gonadotropinas
Gonadotropinas	Folitropina (FSH) (adenohipófisis)	Desarrollo del folículo ovárico
	Lutropina (LH) (adenohipófisis)	Ovulación; desarrollo del cuerpo lúteo
Otras hormonas	Prolactina (adenohipófisis)	Producción de leche; periodo refractario del macho (?)
	Oxitocina (neurohipófisis)	Excreción de leche; orgasmo; vínculos de pareja (especialmente en mujeres); vínculos con los niños
	Vasopresina (neurohipófisis)	Vínculos de pareja (especialmente en hombres)

RESUMEN INTERMEDIO

www.medilibros.com

Desarrollo sexual

El sexo viene determinado por los cromosomas sexuales: el par XX produce una mujer y el par XY produce un hombre. Los hombres son resultado de la acción del gen *Sry* sobre el cromosoma Y, que contiene el código para la producción de una proteína que hace que las gónadas primitivas se conviertan en testículos. Los testículos segregan dos tipos de hormonas, las cuales provocan que se desarrolle un hombre. La testosterona y la dihidrotestosterona (andrógenos) estimulan el desarrollo del sistema de Wolff (masculinización), mientras que la hormona inhibidora del sistema de Müller suprime el desarrollo del sistema de Müller (desfeminización). El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se debe a una anomalía hereditaria que afecta a los receptores de andrógenos, mientras que el síndrome del conducto mülleriano persistente se debe a una anomalía hereditaria que afecta a los receptores de la hormona inhibidora del sistema de Müller.

Por defecto, el cuerpo es femenino («la tendencia de la Naturaleza es crear una hembra»), y solo mediante la actuación de hormonas segregadas por los testículos se convierte en un hombre. La masculinización y la desfeminización se denominan efectos *organizadores* de las hormonas; los efectos *activadores* ocurren cuando ha finalizado el desarrollo. En una persona con el síndrome de Turner (X0) no se desarrollan las gónadas, pero sí se desarrollan los órganos sexuales internos y los genitales externos femeninos. Los genitales externos se desarrollan a partir de precursores comunes. Cuando no existen hormonas gonadales, los precursores adquieren la forma femenina; cuando hay andrógenos (principalmente dihidrotestosterona, que proviene de la testosterona y la acción de la 5-α-reductasa), adquieren la forma masculina (masculinización).

La maduración sexual tiene lugar cuando las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo empiezan a secretar kisspeptina, causante de la secreción de gonadoliberina (GnRH), que a su vez estimula la secreción de folitropina (FSH) y lutropina (LH) por parte de la hipófisis anterior. Estas hormonas

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

estimulan a las gónadas para que segreguen sus hormonas, haciendo así que maduren los genitales y que se desarrollen en el cuerpo los caracteres sexuales secundarios (efectos activadores). La leptina, una hormona segregada por el tejido graso bien nutrido, al parecer es una de las señales que estimula el inicio de la pubertad, al menos en las hembras. La leptina también posibilita que las neuronas del núcleo arqueaco secreten kisspeptina.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Supongamos que los padres pudieran determinar el sexo de sus hijos, por ejemplo, tomando un fármaco uno de los dos futuros padres antes de concebir al hijo. ¿Cuáles podrían ser las consecuencias?
2. Con un tratamiento hormonal apropiado, el útero de una mujer posmenopáusica puede estar preparado para que se implante en él un óvulo de otra mujer, fertilizado *in vitro*, y convertirse en madre. De hecho, varias mujeres de 50 y 60 años ya lo han hecho. ¿Qué piensa el lector de este procedimiento? ¿Debe dejarse la decisión de utilizar este procedimiento a las parejas y a sus médicos, o incumbe al resto de la sociedad (representada por sus legisladores)?

Control hormonal de la conducta sexual

Hemos visto que las hormonas son las responsables del dimorfismo sexual en la estructura corporal y sus órganos. Las hormonas tienen efectos organizadores y activadores sobre los órganos sexuales internos, los genitales y los caracteres sexuales secundarios. Naturalmente, todos estos efectos influyen en la conducta de una persona: el simple hecho de tener el físico y los genitales de un hombre o de una mujer ejerce un poderoso efecto. Pero las hormonas nos proporcionan algo más que cuerpos femeninos o masculinos: también afectan a nuestra conducta, interactuando directamente con el sistema nervioso. Los andrógenos presentes durante el desarrollo prenatal afectan al desarrollo del sistema nervioso. Además, tanto las hormonas sexuales masculinas como las femeninas tienen un efecto activador sobre el sistema nervioso adulto que influye tanto en los procesos fisiológicos como en la conducta. En este apartado se estudian algunos de estos efectos hormonales.

Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos

El ciclo reproductor de los primates hembra se denomina **ciclo menstrual** (de *mensis*, que significa «mes»). Las hembras de otras especies de mamíferos también tienen ciclos reproductores, denominados **ciclos de estro.** *Estrus* significa «tábano»; cuando una rata hembra está en estro, su estado hormonal le lleva a actuar de modo distinto a como lo hace en otras ocasiones. (Y, por ello, los machos, a su vez, actúan también de manera distinta.) La característica principal que distingue los ciclos menstruales de los ciclos de estro es el crecimiento y la pérdida mensual de la mucosa uterina. Las otras características son aproximadamente las mismas —excepto por el hecho de que el ciclo de estro de las ratas dura 4 días—. La conducta sexual de los mamíferos hembra con ciclos de estro está ligada a la ovulación, mientras que la mayoría de los primates hembra pueden aparearse en cualquier momento a lo largo de su ciclo menstrual.

Los ciclos menstruales y los ciclos de estro consisten en una secuencia de acontecimientos controlados por las secreciones hormonales de la adenohipófisis y de los ovarios, glándulas que interactúan de manera que las secreciones de una afectan a las de la otra. El ciclo comienza con la secreción de gonadotropinas por parte de la adenohipófisis. Estas hormonas (especialmente la FSH) estimulan el crecimiento de los **folículos ováricos,** pequeñas esferas de células epiteliales que rodean a cada óvulo. Las mujeres producen normalmente un folículo ovárico cada mes; si se producen dos y ambos son fertilizados, se desarrollarán gemelos dicigóticos (bivitelinos). A medida que los folículos ováricos maduran, segregan estradiol, que causa el crecimiento de la mucosa uterina, preparándose para la implantación del óvulo en caso de que sea fertilizado por un espermatozoide. La retroalimentación de un nivel creciente de estradiol acaba provocando en la adenohipófisis la liberación masiva de LH (véase la ***Figura 10.6*** y **Represente Ciclo menstrual** en **MyPsychLab**).

El aumento de LH provoca la *ovulación:* el folículo ovárico se rompe, liberando el óvulo. Bajo la influencia

▷ **ciclo menstrual** Ciclo reproductor femenino de la mayoría de los primates, incluidos los seres humanos. Se caracteriza por el crecimiento de la mucosa uterina, la ovulación, el desarrollo del cuerpo lúteo y (si no se produce la fecundación) la menstruación.
▷ **ciclo de estro** Ciclo reproductor femenino de los mamíferos, aparte de los primates.
▷ **folículo ovárico** Grupo de células epiteliales que rodean a ovocito, el cual se convierte en óvulo.

booksmedicos.org

FIGURA 10.6 Control neuroendocrino del ciclo menstrual

continuada de la LH, el folículo ovárico abierto se convierte en el **cuerpo lúteo** («cuerpo amarillo»), que produce estradiol y **progesterona** (véase de nuevo la ***Figura 10.6***). Esta última hormona facilita el embarazo *(gestación)*, mantiene la mucosa del útero e inhibe la producción de otros folículos ováricos. Mientras tanto, el óvulo se introduce en una de las trompas de Falopio y comienza su avance hacia el útero. Si encuentra espermatozoides durante su viaje por la trompa de Falopio y es fertilizado, comienza a dividirse y varios días después se fija a la pared uterina. Si el óvulo no es fertilizado o si se fertiliza demasiado tarde como para desarrollarse lo suficiente en el momento en el que llega al útero, el cuerpo lúteo dejará de producir estradiol y progesterona, y entonces la mucosa de la pared uterina se desprenderá. En este momento se inicia la menstruación.

Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio

Resulta difícil estudiar las interacciones entre las hormonas sexuales y el cerebro humano, y para ello tenemos que dirigir nuestra atención hacia dos fuentes de información: los experimentos con animales y varios trastornos del desarrollo en seres humanos, que nos sirven como «experimentos» de la propia naturaleza. Consideremos, en primer lugar, los datos obtenidos en investigaciones con animales de laboratorio.

MACHOS

La conducta sexual de los machos es muy diversa, aunque las características esenciales de *penetración* (introducción del pene en la vagina de la hembra), *empuje de la pelvis* (movimientos rítmicos de los cuartos traseros, que causan la fricción de los genitales) y *eyaculación* (emisión de semen) son propias de todos los mamíferos machos. Los seres humanos, por supuesto, han inventado todo tipo de conductas sexuales con penetración y sin ella. Por ejemplo, los movimientos pélvicos que provocan la eyaculación pueden ser realizados por la mujer y el juego sexual puede provocar un orgasmo sin que se produzca la penetración.

La conducta sexual de las ratas se ha estudiado más que la de cualquier otro animal de laboratorio (Hull y Domínguez, 2007). Las ratas macho alcanzan la madurez sexual entre los 45 y los 75 días de edad. Cuando una rata macho encuentra una hembra receptiva, dedica cierto tiempo a acariciar con el hocico y olfatear su cara y sus genitales, luego la monta y realiza rápidos movimientos pélvicos poco profundos. Si encuentra su vagina, hace un movimiento con mayor profundidad, consigue penetrarla y luego desmonta. La monta varias veces, logrando la penetración en la mayoría de las ocasiones. Después de ocho a 15 penetraciones, con un intervalo de 1 minuto aproximadamente (cada una dura solo alrededor de un cuarto de segundo), el macho eyacula.

Después de la eyaculación, el macho refrena su actividad sexual durante un cierto periodo de tiempo (minutos en la rata). La mayoría de los mamíferos vuelven a copular varias veces y, por último, presentan una pausa más prolongada, denominada **periodo refractario,** después de eyacular. (El término procede del latín *refringere:* «interrumpir».) En algunos mamíferos se observa un fenómeno interesante: si a un macho «exhausto» de copular repetidas veces con la misma hembra se le presenta otra hembra, empieza a responder rápidamente —a menudo, tan rápido como lo hizo en su contacto inicial con la primera hembra—. Y, si se le presentan sucesivamente nuevas hembras, se puede mantener alta su actividad sexual durante un periodo de tiempo prolongado. Es indudable que este fenómeno es importante en las especies en las que un único macho insemina a todas las hembras de su harén, si bien las especies en las que existe aproximadamente el mismo número de machos que de hembras con actividad reproductora es menos probable que actúen así.

cuerpo lúteo Grupo de células que se desarrollan a partir del folículo ovárico después de la ovulación. Segrega estradiol y progesterona.

progesterona Hormona esteroide producida por los ovarios que mantiene el revestimiento endometrial del útero durante la última parte del ciclo menstrual y la gestación. Junto con el estradiol, promueve la receptividad en los mamíferos hembra con ciclos de estro.

periodo refractario Periodo de tiempo después de una determinada acción (p. ej., la eyaculación del macho) durante el que esta acción no puede ocurrir de nuevo.

booksmedicos.org

En uno de los estudios más atípicos de la literatura sobre el tema, Beamer, Bermant y Clegg (1969) estudiaron la capacidad de un carnero para reconocer las hembras con las que se había apareado. Un carnero al que se le vaya presentando cada vez una nueva hembra comenzará rápidamente a copular y eyaculará en 2 minutos. (En un estudio, un carnero mantuvo su actividad con 12 hembras. Los experimentadores acabaron finalmente agotados, con las ovejas soplando alrededor, mientras que el carnero estaba dispuesto a seguir.) Beamer y sus colegas intentaron engañar al carnero disfrazando a las hembras con las que había copulado y poniéndoles caretas de Halloween. (No, no lo estamos inventando.) Los disfraces no engañaron a los machos: al parecer, reconocen a sus anteriores parejas por su olor y dejan de interesarse por ellas.

El efecto rejuvenecedor que produce una hembra nueva también se observa en gallos, y normalmente se denomina **efecto Coolidge.** Se dice que la siguiente historia es verídica, pero no puede asegurarse (y, si no es verdad, debería serlo). El que fuera presidente de EE. UU., Calvin Coolidge, y su esposa estaban visitando una granja, cuando la señora Coolidge preguntó al granjero si la continua y vigorosa actividad sexual del gallinero era obra de un único gallo. La respuesta fue «sí». Ella sonrió y dijo: «Deberia explicárselo al señor Coolidge». El presidente miró pensativo hacia las aves, entonces le preguntó al granjero si se trataba de una gallina diferente cada vez. La respuesta, de nuevo, fue «sí». «Deberia usted explicarle eso a la señora Coolidge», respondió.

La conducta sexual de los roedores macho depende de la testosterona, un hecho reconocido desde hace tiempo (Bermant y Davidson, 1974). Si se castra a una rata macho (esto es, se le extirpan los testículos), su actividad sexual acaba por desaparecer. Sin embargo, la conducta puede restablecerse mediante inyecciones de testosterona. Más tarde, en este mismo capítulo, se describe la base neural de este efecto activador.

Hay otras hormonas que intervienen en el control de la conducta sexual masculina. La **oxitocina** es una hormona que produce la neurohipófisis (o hipófisis posterior) y que provoca la contracción de los conductos galactóforos (de leche) de las mamas, causando así la secreción de leche en las hembras en periodo de lactancia. Esta hormona también la producen los machos, en los que obviamente no interviene en la lactancia. La oxitocina se libera en el momento del orgasmo tanto en machos como en hembras y parece contribuir a las contracciones de la musculatura lisa del sistema de eyaculación masculino y de la vagina y el útero (Carmichael y cols., 1987; Carter, 1992). Los efectos de la liberación de esta hormona pueden observarse fácilmente en mujeres lactantes, quienes a menudo expulsan algo de leche en el momento del orgasmo. La oxitocina desempeña un papel en el establecimiento de los vínculos de pareja, fenómeno que examinaremos más adelante en este capítulo.

HEMBRAS

Describir a las hembras de los mamíferos como participantes pasivos en la cópula es algo habitual. Es cierto que en algunas especies el papel de la hembra durante la cópula es meramente el de asumir una postura de exposición de sus genitales al macho. Esta conducta se denomina **lordosis** (del griego *lordos*, que significa «doblado hacia atrás»). La hembra también suele apartar la cola (si tiene) y mantenerse lo suficientemente rígida como para soportar el peso del macho. Sin embargo, a menudo la conducta de los roedores hembra para iniciar la cópula es muy activa. En efecto, si un macho intenta copular con un roedor hembra que no esté en estro, este huirá activamente o lo rechazará. Pero cuando una hembra se encuentra en un estado receptivo, a menudo se aproxima al macho, le acaricia con el hocico, huele sus genitales y despliega las conductas típicas de su especie. Por ejemplo, saltos rápidos y de corta duración, así como movimientos rápidos de las orejas, que los machos encuentran irresistibles (McClintock y Adler, 1978).

La conducta sexual de los roedores hembra depende de las hormonas gonadales presentes durante el estro: el estradiol y la progesterona. En ratas, el estradiol aumenta unas 40 horas antes de que la hembra se vuelva receptiva, y justo antes del inicio de la receptividad, el cuerpo lúteo comienza a segregar grandes cantidades de progesterona (Feder, 1981). Las ratas ovariectomizadas (ratas a las que se les han extirpado los ovarios) no son sexualmente activas. Aunque la receptividad sexual puede producirse en roedores ovariectomizados mediante la administración de elevadas dosis de estradiol, el tratamiento más efectivo es el que

efecto Coolidge Efecto reconstituyente que produce presentar una nueva pareja sexual a un macho que, aparentemente, ha quedado «exhausto» debido a su actividad sexual.

oxitocina Hormona segregada por la neurohipófisis. Provoca la contracción de la musculatura lisa de los conductos lácteos de la mama, el útero y el sistema de eyaculación masculino. También actúa como neurotransmisor en el cerebro.

lordosis Reflejo medular sexual que se observa en muchas hembras de mamíferos cuadrúpedos. Consiste en arquear la espalda como respuesta a la aproximación de un macho o a un contacto en los flancos, lo que produce la elevación de los cuartos traseros.

booksmedicos.org

reproduce la secuencia normal de hormonas: una pequeña cantidad de estradiol, seguido de progesterona. La progesterona por sí sola no resulta eficaz; por lo tanto, el estradiol «prepara» (efecto de *priming*) su eficacia. Este efecto de preparación del estradiol lleva unas 16-24 horas, después de las cuales la inyección de progesterona produce conductas receptivas durante 1 hora (Takahashi, 1990). Los mecanismos neurales responsables de estos efectos se describen más adelante en este capítulo.

Los estudios que han empleado mutaciones dirigidas confirman la importancia del estradiol y la progesterona en la conducta sexual de los roedores hembra. Rissman y cols. (1997) encontraron que las hembras de ratones sin receptores de estrógenos no eran receptivas a los machos incluso después del tratamiento con estradiol y progesterona; Lydon y cols. (1995) observaron efectos similares en ratones hembra sin receptores de progesterona.

La administración de estradiol seguido de progesterona tiene tres efectos en las ratas hembra: aumenta su receptividad, su proceptividad y la atracción que ejercen sobre el macho. La *receptividad* se refiere a la capacidad y disposición para copular (para aceptar los avances del macho, manteniéndose quieta y adoptando lordosis cuando este intenta montarla). La *proceptividad* se refiere al deseo de la hembra de copular, demostrado por el hecho de buscar al macho y realizar conductas que tienden a excitar el interés sexual de este. Y la *atracción* hace referencia a los cambios fisiológicos y comportamentales que afectan al macho. Las ratas macho (al igual que muchos otros mamíferos macho) responden más a las hembras que están en periodo de estro («en celo»). Los machos ignorarán a una hembra ovariectomizada (a la que se le han extirpado los ovarios), pero la inyección de estradiol y progesterona restituirá su atractivo (y también cambiará su conducta ante el macho). Los estímulos que incitan el interés sexual de las ratas macho incluyen el olor y la conducta de la hembra. En algunas especies también influyen en el atractivo sexual cambios visibles, como la turgencia de la piel de la región genital del mono hembra.

Aunque en las mujeres no se observan cambios físicos obvios durante el periodo fértil de su ciclo menstrual, estas presentan ciertos cambios sutiles. Roberts y cols. (2004) tomaron fotos de la cara de varias mujeres durante el periodo fértil y el no fértil de su ciclo menstrual, y encontraron que tanto hombres como mujeres consideraban que eran más atractivas las fotografías tomadas durante el periodo fértil. (A las mujeres fotografiadas no se les dijo el objetivo del estudio hasta más tarde con el fin de prevenir que, sin darse cuenta, cambiaran su expresión facial de un modo tal que sesgara los resultados.)

Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización

El dicho «la tendencia de la Naturaleza es crear una hembra» es aplicable tanto a la conducta sexual como a los órganos sexuales. Así, si el cerebro de un roedor *no* es expuesto a andrógenos durante un periodo crítico del desarrollo, el animal presentará conductas sexuales femeninas de adulto (si entonces se le administran estradiol y progesterona). Por suerte para los experimentadores, en las ratas y en varias otras especies de roedores, que nacen en un estado bastante inmaduro, este periodo crítico tiene lugar poco después del nacimiento. Así, si se castra a una rata macho inmediatamente después del nacimiento, se le permite llegar a la vida adulta y entonces se le administran inyecciones de estradiol y progesterona, responderá a la presencia de otro macho arqueando su espalda y presentando los cuartos traseros. En otras palabras, actuará como si fuera una hembra (Blaustein y Olster, 1989).

Por el contrario, si se expone el cerebro de un roedor a andrógenos durante el desarrollo, ocurren dos fenómenos: la desfeminización comportamental y la masculinización comportamental. La *desfeminización comportamental* se refiere a los efectos organizadores de los andrógenos que impiden que el animal muestre una conducta sexual femenina en la etapa adulta. Como veremos más adelante, este efecto se consigue suprimiendo el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual de la hembra. Por ejemplo, si se ovariectomiza a un roedor hembra y se le inyecta testosterona inmediatamente después del nacimiento, no responderá a una rata macho cuando sea adulta y se le inyecte estradiol y progesterona. La *masculinización comportamental* alude al efecto organizador de los andrógenos, que permite a los animales mostrar de adultos una conducta sexual masculina. Este efecto se consigue estimulando el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual del macho. Por ejemplo, en el caso anterior, si a la hembra se le administra en la edad adulta testosterona en vez de estradiol y progesterona, presentará la conducta de monta e intentará copular con hembras receptivas (Para referencias de estudios específicos, véase Breedlove, 1992, y Carter, 1992) (véase la ***Figura 10.7***).

Efectos de las feromonas

Las hormonas transmiten mensajes de una parte del cuerpo (la glándula secretora) a otra (el tejido con receptores para la hormona). Otra clase de sustancias químicas, denominadas **feromonas,** transmiten mensa-

feromona Sustancia química liberada por un animal que afecta a la conducta o a las funciones fisiológicas de otro animal. Por lo general actúa a través del olfato o del gusto.

booksmedicos.org

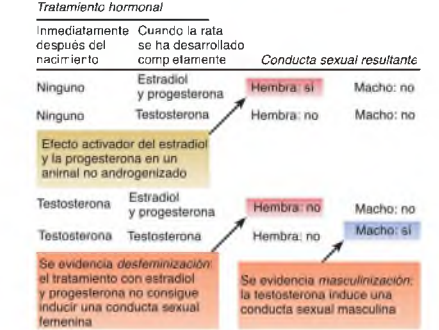


FIGURA 10.7 Efectos organizadores de la testosterona
En el periodo perinatal, la testosterona masculiniza y desfeminiza la conducta sexual de los roedores.

jes de un animal a otro. Algunas de estas sustancias, al igual que las hormonas, afectan a la conducta reproductora. Karlson y Luscher (1959) acuñaron el término a partir del vocablo griego *pherien*, «transportar», y *horman*, «excitar». Así, las feromonas son liberadas por un animal y afectan directamente a la conducta o a la fisiología de otro. En los mamíferos, la mayoría de las feromonas se detecta mediante el olfato.

Las feromonas pueden afectar a la fisiología y a la conducta reproductora. Vamos a considerar, en primer lugar, los efectos sobre la fisiología de la reproducción. Cuando grupos de ratones hembra se estabulan juntos, sus ciclos de estro se ralentizan y acaban por detenerse. Este efecto es conocido como el **efecto Lee-Boot** (Van der Lee y Boot, 1955). Si se expone a estos grupos de hembras al olor del macho (o al de su orina), sus ciclos de estro vuelven aparecer y tienden a sincronizarse. Este efecto es conocido como **efecto Whitten** (Whitten, 1959). El **efecto Vandenbergh** (Vandenbergh, Whitsett y Lombardi, 1975) consiste en la aceleración del inicio de la pubertad en un roedor hembra provocado por el olor del macho. Tanto el efecto Whitten como el efecto Vandenbergh están provocados por un conjunto de componentes que solo están presentes en la orina de machos adultos ilesos (Ma, Miao y Novotny, 1999; Novotny y cols., 1999); la orina de un macho joven o castrado no produce ese efecto. Por lo tanto, la producción de esta feromona requiere la presencia de testosterona.

El **efecto Bruce** (Bruce, 1960a, 1960b) es un fenómeno especialmente interesante: cuando una hembra de ratón recién preñada se encuentra con un ratón macho normal distinto a aquel con el que se ha aparcado, es muy probable que la gestación se malogre. Este efecto se debe, asimismo, a una sustancia segregada en la orina de un macho intacto —pero no en la de uno que ha sido castrado—. Por lo tanto, la presencia de un ratón macho ante una hembra preñada puede impedir el nacimiento de crías que llevan los genes de otro macho; posteriormente, él mismo fecundará a la hembra. Este fenómeno tiene ventajas incluso para la hembra, pues el hecho de que el nuevo macho haya conseguido dominar el territorio del antiguo indica que, seguramente, está más sano y es más fuerte, y que, en consecuencia, sus genes contribuirán a la formación de una camada con más posibilidades de sobrevivir.

Como se expuso en el Capítulo 7, la detección de los olores se logra mediante los bulbos olfativos, que constituyen el sistema olfativo principal. Sin embargo, muchos de los efectos que ejercen las feromonas sobre los ciclos de reproducción están mediados por otro órgano sensitivo, **el órgano vomeronasal (OVN),** el cual está formado por un pequeño grupo de receptores sensitivos dispuestos alrededor de una bolsa conectada mediante un conducto con las fosas nasales. El órgano vomeronasal, que existe en todas las categorías de mamíferos excepto en los cetáceos (ballenas y delfines), proyecta al **bulbo olfativo accesorio,** situado detrás del bulbo olfativo (Wysocki, 1979) (véase la ***Figura 10.8***). El OVN contiene unas 200 moléculas receptoras ligadas a proteínas G que detectan muchas de las sustancias químicas que actúan como feromonas (Dulac y Axel, 1995; Ryba y Tirindelli, 1997; Stowers y Marton, 2005). Estas moléculas receptoras están remotamente relacionadas con las que se encuentran en el epitelio olfativo.

La extirpación del bulbo olfativo accesorio altera los efectos Lee-Boot, Whitten, Vandenbergh y Bruce; por lo tanto, el sistema vomeronasal es esencial para que se

▷ **efecto Lee-Boot** Retraso y, finalmente, desaparición del ciclo del estro en grupos de animales hembra que se alojan juntos. Lo provoca una feromona en la orina del animal. Se observó por primera vez en ratones.
▷ **efecto Whitten** Sincronización del ciclo del estro en un grupo de hembras de ratón, lo cual solo ocurre en respuesta a una feromona en la orina de macho.
▷ **efecto Vandenbergh** Adelanto del comienzo de la pubertad que se observa en animales hembra alojadas con machos. Lo provoca una feromona que existe en la orina del macho. Se observó por primera vez en ratones.
▷ **efecto Bruce** Cese de la gestación provocado por el olor de una feromona existente en la orina de otro macho distinto al que fecundó a la hembra. Se observó por primera vez en ratones.
▷ **órgano vomeronasal (OVN)** Órgano sensorial que detecta la presencia de determinadas sustancias químicas, especialmente cuando se olfatea activamente un líquido. Media los efectos de ciertas feromonas.
▷ **bulbo olfativo accesorio** Estructura neural, localizada en el bulbo olfativo principal, que recibe información del órgano vomeronasal.

booksmedicos.org

FIGURA 10.8 Sistema olfativo accesorio de los roedores

(Adaptado de Wysocki, C. J. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1979, 3, 301-341.)

produzcan dichos fenómenos (Halpern, 1987). El bulbo olfativo accesorio envía axones al **núcleo medial de la amígdala,** que, a su vez, proyecta al área preóptica y al hipotálamo anterior, así como al núcleo ventromedial del hipotálamo. (Como se vio en el Capítulo 7, las mismas regiones a las que proyecta el bulbo olfativo principal.) Por lo tanto, los circuitos neurales que median los efectos de estas feromonas parecen implicar a estas regiones. Como luego veremos, el área preóptica, la amígdala medial, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el área preóptica medial juegan un papel importante en la conducta reproductora (véase la ***Figura 10.9***).

Aunque el órgano vomeronasal puede responder a algunas moléculas que se transportan por el aire, responde sobre todo a sustancias no volátiles que se encuentran en la orina o en otras sustancias (Brennan y Keverne, 2004). De hecho, la estimulación de un nervio que inerva la región nasal del hámster hace que el líquido se bombee al interior del órgano vomeronasal, lo que expone a los receptores a cualquier sustancia que pueda estar presente (Meredith y O'Connell, 1979). Esta bomba se activa cada vez que el animal encuentra un estímulo nuevo (Meredith, 1994).

Luo, Fee y Katz (2003) implantaron microelectrodos en el bulbo olfativo accesorio y registraron la actividad de neuronas individuales en ratones con libertad de movimientos mientras estos exploraban a ratones ligeramente anestesiados que los investigadores habían introducido en la jaula de experimentación. Encontraron que las neuronas del sistema vomeronasal solo respondían cuando los ratones estaban explorando activamente la cara o la región anogenital del otro animal. Además, las neuronas presentaban características de respuesta claramente sintonizadas, distinguiendo entre diferentes cepas de ratones y entre ratones macho y ratones hembra. (**Represente Respuestas del OVN** en **MyPsychLab**)

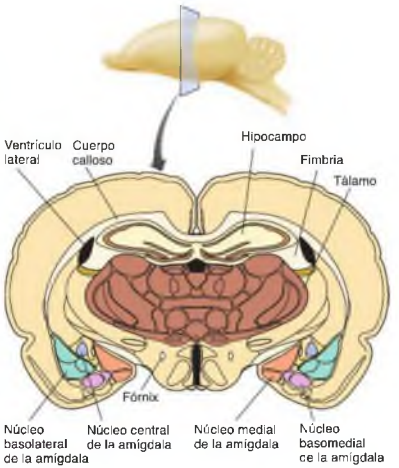


FIGURA 10.9 La amígdala

Esquema de una sección transversal de un cerebro de rata en el que se muestra la localización de la amígdala.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)

He y cols. (2008) utilizaron técnicas de genética molecular para obtener una cepa de ratones en los que se expresaba una tinción fluorescente en las neuronas del sistema olfativo principal y el accesorio, los cuales brillarían en la oscuridad cuando se estimularan las neuronas. Luego colocaron secciones del OVN en un medio de cultivo y examinaron las células una vez que se había expuesto el tejido a orina de ratón diluida. Aunque la orina de ratón activó muchas neuronas, solo dos o tres respondieron exclusivamente a la orina de macho y unas ocho respondieron tan solo a la orina de hembra. Parece, pues, que una pequeña cantidad de receptores están sintonizados específicamente con sustancias químicas segregadas por machos o por hembras. La orina de diferentes *individuos* produjo diferentes pautas de actividad de grandes cantidades de neuronas, lo que, sin duda, refleja la existencia de diferentes concentraciones de grandes cantidades de sustancias químicas en la orina de los animales. De hecho, como He y sus colaboradores señalan, la orina del

▷ **núcleo medial de la amígdala** Núcleo que recibe información olfativa desde el bulbo olfativo y el bulbo olfativo accesorio. Implicado en mediar los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta reproductora.

booksmedicos.org

ratón contiene varios cientos, quizá miles, de sustancias químicas diferentes.

El órgano vomeronasal juega un papel fundamental en la capacidad de un roedor para identificar el sexo de otro individuo. Si se impide la transducción de la información química en el órgano vomeronasal suprimiendo un gen (mediante la técnica *knockout*) que se precisa para este proceso *(TRCP2),* el ratón ya no puede distinguir los machos de las hembras (Stowers y cols., 2002). De hecho, los ratones macho con esta supresión genética intentarán aparearse tanto con machos como con hembras y no atacarán a un macho extraño que invada su territorio, como lo haría un ratón normal. Pero el hecho de que puedan tener una conducta sexual adecuada con ratones hembra —y que de hecho puedan preñarlas— indica que las señales del sistema vomeronasal no son imprescindibles para dicha conducta. Como señala Wyatt (2010), en los mamíferos, las feromonas son detectadas por el sistema vomeronasal, el sistema olfativo o ambos.

Normalmente, cuando un ratón macho huele a otro ratón, se aproxima y le olfatea la cara y la región anogenital. En los mamíferos, se encuentran feromonas en la orina, secreciones vaginales, saliva y lágrimas. Esta conducta de exploración permite al animal detectar sustancias químicas no volátiles segregadas por el otro animal: si este es una hembra en periodo de estro, el macho la corteja y se aparea con ella; si es un macho extraño, lo ataca, y si es un macho conocido (esto es, un miembro de su camada), por lo general tolerará su presencia. De modo que el sistema olfativo principal estimula la conducta de exploración cuando se detecta la presencia de otro ratón, y la información que proporciona el sistema vomeronasal determina el sexo, la condición del periodo de estro y la identidad del otro animal. Sin la información del OVN, la conducta sexual del animal es indiscriminada. Por el contrario, si se convierte a un animal en anósmico (incapaz de detectar olores) extirpándole los bulbos olfativos, mediante una supresión genética que impide la transducción de la información olfativa en el epitelio olfativo principal o aplicando una sustancia química que daña los receptores olfativos, no se aproximará ni olfateará a ningún otro animal y, en consecuencia, ni le atacará ni intentará aparearse con él (Mandiyan, Coats y Shah, 2005; Wang y cols., 2006).

Los machos de ciertas especies producen feromonas sexualmente atractivas que afectan a la conducta de las hembras. Por ejemplo, una feromona que se halla en la saliva de los verracos (cerdo macho) provoca la conducta sexual de las cerdas. Esta respuesta persiste incluso después de la lesión del OVN de las cerdas, lo que indica que el sistema olfativo principal puede detectar la feromona e inducir la conducta (Dorries, Adkins y Halpern, 1997). Asimismo, el sistema olfativo principal detecta también algunas feromonas masculinas que atraen a las hembras. Por ejemplo, Mark y cols. (2007) encontraron que el olor del material empleado en el pesebre de un ratón macho tomado de su jaula activó las neuronas del sistema olfativo principal y del hipocampo de las ratas hembra. El olor incluso estimuló la neurogénesis (producción de nuevas neuronas): Mark y sus colaboradores encontraron nuevas neuronas en el bulbo olfativo y el hipocampo. Por otra parte, los pesebres de las jaulas de los machos dominantes estimularon la neurogénesis más eficazmente que los pesebres de los machos subordinados. Como veremos en el Capítulo 13, una función de las neuronas nuevas es aparentemente participar en la formación de recuerdos. Tal vez, la neurogénesis estimulada por el olor de los ratones macho constituya el mecanismo por el cual las hembras aprenden y recuerdan el olor de ese macho concreto.

Parece ser que al menos algunos de los fenómenos relacionados con las feromonas ocurren también en los seres humanos. McClintock (1971) estudió el ciclo menstrual de las mujeres que asistían a un colegio universitario femenino y encontró que aquellas que pasaban mucho tiempo juntas solían tener ciclos sincronizados: sus periodos menstruales se iniciaban con una diferencia de 1 o 2 días entre ellas. Además, las mujeres que pasaban regularmente cierto tiempo con hombres solían tener ciclos más cortos que las que rara vez estaban con ellos (¿o les olían?).

Russell, Witz y Thompson (1980) obtuvieron pruebas directas de que las feromonas pueden sincronizar los ciclos menstruales de las mujeres. Los investigadores recogieron muestras diarias del sudor de las axilas de una mujer, disolvieron las muestras en alcohol y humedecieron con ellas el labio superior de un grupo de mujeres tres veces por semana, en el orden en el que se obtuvieron las muestras. Los ciclos de las mujeres que recibieron el extracto (pero no los de sujetos control, a quienes se humedeció los labios con alcohol puro) empezaron a sincronizarse con el ciclo de la donante. Estos resultados se confirmaron en un estudio similar llevado a cabo por Stern y McClintock (1998), quienes encontraron que sustancias tomadas de la axila de mujeres cerca del momento de la ovulación alargaban los ciclos menstruales de otras mujeres, mientras que las sustancias tomadas en un momento posterior del ciclo los acortaban. Petri y cols. (2003) realizaron un experimento similar, pero ellos expusieron a mujeres a extractos de sudor tomados de hombres. Encontraron que el extracto (pero no así una sustancia placebo) adelantaba el comienzo del siguiente pulso de secreción de LH de las mujeres, reducía su tensión y aumentaba su relajación.

Varios estudios han encontrado que los componentes del sudor humano tienen efectos diferentes en hombres y mujeres. Singh y Bronstad (2001) dieron a oler a hombres camisetas que habían sido usadas por mujeres

booksmedicos.org

durante varios días. Los hombres dijeron que las camisetas utilizadas por las mujeres durante la fase fértil de su ciclo menstrual olían de una forma más agradable y más *sexy* que las utilizadas durante la fase no fértil.

Jacob y McClintock (2000) descubrieron que la sustancia química androgénica *androstenediona (AND)*, que se encuentra en el sudor de los hombres, aumenta el nivel de alerta y el estado de ánimo positivo en mujeres, pero disminuye este último en hombres. Wyart y cols. (2007) encontraron que las mujeres que habían olido AND tenían un nivel más alto de cortisol (una hormona suprarrenal implicada en una serie de conductas emocionales) y decían tener un estado de ánimo más positivo y un aumento de activación sexual. Saxton y cols. (2008) aplicaron una solución que contenía AND o bien placebo al labio superior de mujeres, y después les pidieron que participaran en un programa de «citas rápidas» organizado por una agencia privada en un bar local. Durante el programa, las mujeres conocieron y hablaron con varios hombres, de uno en uno, durante 3 minutos cada vez. Posteriormente, se pidió a las mujeres que puntuaran el atractivo de los hombres. La mayoría de las mujeres expuestas a la AND calificó de más atractivos a los hombres que había conocido.

Los hombres muestran una respuesta encefálica a una sustancia química presente en la orina de las mujeres. Un estudio de neuroimagen funcional realizado por Savic y cols. (2001) descubrió que un compuesto estrogénico, la *estratetraína (EST)*, activaba el núcleo paraventricular y el hipotálamo dorsomedial en los hombres, pero no en las mujeres.

¿Qué órgano de los sentidos detecta la presencia de feromonas humanas? Aunque los seres humanos tienen un pequeño órgano vomeronasal situado a lo largo del tabique nasal (cartílago que separa las fosas nasales), aproximadamente a 2 cm del orificio de las fosas nasales (García Velasco y Mondragón, 1991), se piensa que el OVN humano es un órgano residual, no funcional. La densidad de neuronas en el OVN es muy escasa, y los investigadores no han encontrado conexiones neurales entre este órgano y el cerebro (Doty, 2001). Los datos indican claramente que en la fisiología reproductora humana influyen las feromonas, pero es posible que estas señales químicas las detecte el sistema olfativo «estándar» —las células receptoras del epitelio olfativo—, no las células del OVN. A favor de esta conclusión, Savic, Hedén-Bloomqvist y Berglund (2009) encontraron que el olor de EST activaba los encéfalos de hombres con sistemas olfativos indemnes, pero no lo hacía en aquellos cuyo epitelio olfativo había sido destruido por pólipos nasales, aunque sus OVN estuvieran preservados.

Intervengan o no las feromonas en la atracción sexual en los seres humanos, el olor conocido de una pareja sexual ejerce probablemente un efecto positivo en la activación sexual, al igual que verla o escuchar su voz. Por lo general, no somos conscientes de ello, pero podemos identificar a otras personas basándonos en señales olfativas. Por ejemplo, en un estudio de Russell (1976) se encontró que las personas podían distinguir por el olor entre las camisetas que se habían puesto ellos y las que antes se habían puesto otras personas. Incluso podían decir si el propietario desconocido de una determinada camiseta era hombre o mujer. Así pues, es probable que los hombres y las mujeres puedan *aprender* a sentirse atraídos por el olor característico de su pareja, del mismo modo que pueden aprender a sentirse atraídos por el sonido de su voz. En un caso como este, los olores actúan solo como claves sensitivas, no como feromonas.

Conducta sexual humana

La conducta sexual humana, al igual que la de otros mamíferos, está influida por los efectos activadores de las hormonas gonadales y, casi seguro, también por sus efectos organizadores.

Si las hormonas tienen efectos organizadores sobre la conducta sexual humana, tienen que ejercer estos efectos alterando el desarrollo del cerebro. No obstante, a pesar de que hay datos claros de que la exposición prenatal a los andrógenos afecta al desarrollo del cerebro humano, aún no conocemos en su totalidad las consecuencias de esta exposición. Los datos relativos a este tema se discuten posteriormente, en el apartado de orientación sexual.

EFECTOS ACTIVADORES DE LAS HORMONAS SEXUALES EN MUJERES

Como hemos visto, la conducta sexual de la mayoría de las hembras de mamíferos no primates está controlada por las hormonas ováricas estradiol y progesterona. (En algunas especies, como gatos y conejos, solo es necesario el estradiol.) Como indica Wallen (1990), las hormonas ováricas no solo controlan la *disposición* (o incluso el entusiasmo) de una hembra en estro para copular, sino también su *capacidad* para ello. Es decir, una rata macho no puede copular con una hembra que no esté en estro. Incluso si pudiera dominarla y montarla, la hembra no mostraría la respuesta de lordosis y el macho no podría lograr la penetración. Por lo tanto, parece que el proceso evolutivo ha seleccionado animales que solo se aparean en el periodo en el que la hembra puede quedarse preñada. (El control neural de la respuesta de lordosis y los efectos de las hormonas ováricas sobre ella se describen más adelante en este capítulo.)

En los primates superiores (incluida nuestra propia especie), la capacidad para copular no está controlada por las hormonas ováricas, no hay barreras físicas para el encuentro sexual en ningún momento del ciclo menstrual.

booksmedicos.org

Si una mujer u otra hembra de primates consiente en tener actividad sexual en cualquier momento (o es forzada a ello por el macho), el encuentro sexual, sin duda, puede ocurrir.

Aunque las hormonas ováricas *no controlan* la actividad sexual de las mujeres, sí pueden tener influencia sobre su interés sexual. Los estudios iniciales mostraron que las fluctuaciones en los niveles de hormonas ováricas solo tenían un efecto menor sobre el interés sexual de las mujeres (Adams, Gold y Burt, 1978; Morris y cols., 1987). Sin embargo, tal como señaló Wallen (1990), estos estudios han sido llevados a cabo casi todos con mujeres casadas que vivían con sus maridos. En las relaciones monógamas, estables, en las que la pareja suele estar junta todos los días, la actividad sexual puede ser iniciada por cualquiera de los dos. Normalmente, el marido no fuerza a su mujer a tener relaciones sexuales, pero incluso aunque ella no esté interesada en estas en un momento dado, puede que quiera tenerlas debido al afecto que siente por su pareja. Por lo tanto, los cambios en el interés sexual y la excitabilidad podrían no verse siempre reflejados por cambios en la conducta sexual. De hecho, en un estudio con parejas lesbianas (cuyos ciclos menstruales es muy probable que estuvieran sincronizados) se encontró un aumento significativo del interés y la actividad sexual durante los días intermedios de los ciclos de las mujeres (Matteo y Rissman, 1984), lo que sugiere que las hormonas ováricas *influyen* en el interés sexual de las mujeres.

Un estudio realizado por Van Goozen y cols. (1997) apoya esta idea. Los investigadores encontraron que la actividad sexual iniciada por hombres y por mujeres tenía una relación muy diferente con el ciclo menstrual de la mujer (y, por lo tanto, con su nivel de hormonas ováricas). La frecuencia con la que los hombres iniciaban la actividad sexual era aproximadamente la misma a lo largo de todo el ciclo de la mujer, mientras que la actividad sexual iniciada por las mujeres mostraba un claro punto máximo en torno al tiempo de la ovulación, cuando los niveles de estradiol son más altos (véase la ***Figura 10.10***). Bullivant y cols. (2004) encontraron que las mujeres eran más proclives a iniciar una relación sexual y a involucrarse en fantasías sexuales justo antes y durante la subida de la hormona luteinizante que estimula la ovulación.

Una revisión de Gangestad y Thornhill (2008) indica que la sexualidad de la mujer varía a lo largo del ciclo menstrual de una forma particular: no están más interesadas indiscriminadamente en el contacto sexual durante el periodo fértil, que tiene lugar alrededor del momento de la ovulación. Más bien, como hay mayor probabilidad de quedarse embarazadas si tienen relaciones sexuales sin protección en ese momento, se hacen más selectivas. En concreto, les atraen más las características masculinas que podrían indicar una calidad genética elevada (o así era en la evolución de nuestra especie). Por ejemplo, estos autores señalan que los estudios han demostrado que, en la parte media del ciclo, aumenta la preferencia de las mujeres por los signos de masculinidad facial y corporal, por conductas masculinas, voces masculinas, olores relacionados con los andrógenos, y por la simetría corporal, que se correlaciona con una buena calidad genética. (Por supuesto, estos cambios son irrelevantes para las mujeres que mantienen relaciones monógamas: después de todo, ya han elegido a sus parejas, y para aquellas que toman anticonceptivos, que estabilizan las concentraciones de hormonas circulantes.) Esta tendencia se pone de manifiesto aún más claramente en las chimpancés hembra (Stumpf y Boesch, 2005). Durante el periodo infértil, los chimpancés hembra inician actividades sexuales con muchos machos del grupo. Sin embargo, en el periodo de máxima fertilidad, son mucho más selectivas y tienden a aparearse con unos pocos machos, siempre los mismos (presumiblemente, aquellos que les parecieron más prometedores en cuanto a su capacidad de aportar genes de calidad a la descendencia).

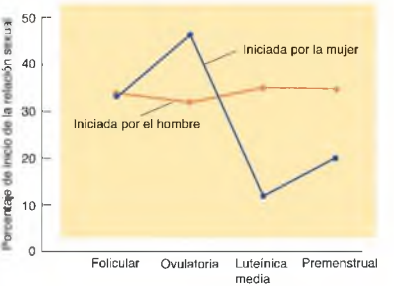


FIGURA 10.10 Actividad sexual de parejas heterosexuales

Este gráfico muestra la distribución de relaciones sexuales iniciadas por el hombre y por la mujer durante las fases del ciclo menstrual de la mujer.

(Basado en datos de Wallen, 2001.)

Wallen (2001) señaló que, aunque las hormonas ováricas pueden afectar al interés sexual de la mujer, su conducta también puede estar influenciada por otros factores. Por ejemplo, si una mujer no quiere quedarse embarazada y no tiene una confianza absoluta en su método anticonceptivo, puede evitar las relaciones sexuales a mitad del ciclo, alrededor del momento de la ovulación, incluso si su posible interés sexual está en el nivel más alto. De hecho, Harvey (1987) halló que las mujeres

booksmedicos.org

tendían más a tener actividades de autoerotismo en esa fase. Por otra parte, es más probable que las mujeres que *quieren* quedarse embarazadas inicien la relación sexual cuando es más probable que puedan concebir.

Varios estudios sugieren que los andrógenos pueden estimular el interés sexual de las mujeres. Existen dos fuentes principales de andrógenos en el cuerpo femenino: los ovarios y las glándulas suprarrenales. Los principales esteroides sexuales ováricos son, por supuesto, el estradiol y la progesterona, pero estas glándulas también producen testosterona. Las glándulas suprarrenales producen otro andrógeno, la androstenediona, junto con otros esteroides corticosuprarrenales. Sin embargo, los datos existentes indican que los andrógenos por sí mismos (sin que haya estradiol) no estimulan directamente el interés sexual de las mujeres, pero sí parecen intensificar los efectos del estradiol. Por ejemplo, Shifren y cols. (2000) estudiaron a un grupo de mujeres ovariectomizadas de edad comprendida entre los 31 y 56 años que estaban recibiendo estrogenoterapia sustitutiva. Además de estrógenos, se les administró, mediante un parche transcutáneo, o bien una sustancia placebo, o bien testosterona. El estrógeno + placebo produjo un efecto positivo, pero la incorporación de la testosterona produjo un aumento incluso mayor de la actividad sexual y la frecuencia de orgasmos; el porcentaje de mujeres que tuvieron fantasías sexuales, se masturbaron y tuvieron relaciones sexuales aumentó el doble o el triple por encima de los valores iniciales. Estas mujeres dijeron tener un mayor grado de bienestar.

EFECTOS ACTIVADORES DE LAS HORMONAS SEXUALES EN HOMBRES

Aunque las mujeres y los mamíferos con ciclos de estro difieren en su reactividad comportamental a las hormonas sexuales, los hombres se parecen a otros mamíferos en su reactividad comportamental a la testosterona. Así, con niveles normales pueden ser potentes y fértiles, pero sin testosterona la producción de espermatozoides cesa y más pronto o más tarde también lo hace su potencia sexual. En un estudio a doble ciego (con doble anonimato), Bagatell y cols. (1994) administraron a hombres jóvenes voluntarios, o bien un placebo, o bien un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para suprimir la secreción de andrógenos testiculares. En 2 semanas, los sujetos que recibieron el antagonista de la GnRH dijeron tener una disminución del interés sexual, las fantasías sexuales y los coitos, mientras que los hombres que recibieron dosis de testosterona sustitutivas junto con el antagonista no mostraron estos cambios.

La disminución de la actividad sexual después de la castración es bastante variable. Como mostraron Money y Ehrhardt (1972), algunos hombres pierden la potencia inmediatamente, mientras que otros muestran una disminución gradual y lenta a lo largo de varios años. Quizás al menos parte de la variabilidad se deba a la experiencia previa: la práctica no solo puede «perfeccionar», sino también impedir la disminución de la función. Aunque no existe evidencia directa de esta posibilidad en seres humanos, Wallen y sus colaboradores (Wallen y cols., 1991; Wallen, 2001) inyectaron un antagonista de la GnRH a siete macacos de la India (monos *rhesus*) macho adultos que formaban parte de un grupo más amplio. La inyección suprimió la secreción de testosterona y la conducta sexual declinó 1 semana después. Sin embargo, la disminución estaba relacionada con el rango social y la experiencia sexual del animal: los machos con más experiencia sexual, de más alto rango, continuaron copulando. De hecho, el macho con el rango más alto continuó copulando y eyaculando con la misma frecuencia que antes, aunque su secreción de testosterona se suprimió durante al menos 8 semanas. La conducta de monta de los monos de rango inferior cesó totalmente y no se reanudó hasta que la secreción de testosterona se recuperó del tratamiento supresor de GnRH.

La testosterona no solo afecta a la actividad sexual, sino que también se ve afectada por ella —incluso por el hecho de pensar en ella—. Un científico afincado en una isla remota (Anónimo, 1970) se afeitaba cada día con una maquinilla eléctrica y después pesaba el vello recortado. Justo antes de dejar la isla para ir a tierra firme (y buscar compañía femenina), su barba comenzó a crecer más deprisa. Dado que el ritmo de crecimiento de la barba se relaciona con el nivel de andrógenos, este efecto indica que la anticipación de la actividad sexual estimula la producción de testosterona.

Por cierto, las mujeres también muestran variaciones similares en la concentración de testosterona (lo menciono en este punto y no en el apartado previo porque constituye una buena conclusión al estudio que acabo de describir). Hamilton y Meston (2010) estudiaron mujeres que mantenían relaciones a distancia y solo veían a sus parejas de vez en cuando. Los investigadores encontraron que sus concentraciones de testosterona aumentaban el día anterior a la reunión con sus parejas, presumiblemente anticipando el encuentro. (A diferencia del estudio de Anónimo, no recogieron barbas afeitadas, sino que midieron las concentraciones de testosterona recogiendo muestras de saliva.) Estos hallazgos respaldan las conclusiones del apartado previo, en el sentido de que la testosterona, así como el estradiol, participa en el interés y la actividad sexual de las mujeres.

Orientación sexual

¿Qué controla la orientación sexual de una persona, esto es, el sexo de la pareja sexual preferida? Algunos investigadores creen que la orientación sexual es el resultado de las experiencias infantiles, especialmente

booksmedicos.org

de las interacciones entre el niño y sus padres. Un estudio llevado a cabo a gran escala con varios centenares de hombres y mujeres homosexuales por Bell, Weinberg y Hammersmith (1981) intentó evaluar los efectos de esos factores. Estos investigadores no hallaron ninguna prueba de que los homosexuales hubieran sido criados por madres dominantes o por padres sumisos, como habían sugerido algunos clínicos, sino que el mejor predictor de la homosexualidad adulta era la propia manifestación de sentimientos homosexuales, que solía preceder a la actividad homosexual en unos 3 años. Los investigadores concluyeron que sus datos no apoyaban las explicaciones sociales de la homosexualidad, sino que eran consistentes con la posibilidad de que esta estuviera, al menos en parte, determinada biológicamente.

Si la homosexualidad tiene una causa fisiológica, esta no consiste ciertamente en las variaciones en los niveles de hormonas sexuales durante la vida adulta. Muchos estudios han examinado los niveles de esteroides sexuales en hombres homosexuales (Meyer-Bahlburg, 1984), y la gran mayoría de ellos ha hallado que estos niveles son similares a los de los heterosexuales. Unos pocos estudios sugieren que alrededor de un 30 % de mujeres homosexuales presentan niveles elevados de testosterona (aunque inferiores a los que se encuentran en hombres). Todavía no se conoce si estas diferencias están relacionadas con una causa biológica del lesbianismo o si las diferencias en el estilo de vida pudieran aumentar la secreción de testosterona.

Una causa biológica más probable de la homosexualidad podría ser la existencia de diferencias sutiles en la estructura cerebral, causadas por diferencias en el grado de exposición prenatal a los andrógenos. Es posible, pues, que el cerebro de los homosexuales hombres no esté ni masculinizado ni desfeminizado, que el de las mujeres homosexuales esté masculinizado y desfeminizado, y que el de los bisexuales esté masculinizado, pero no desfeminizado. Por supuesto, esto no son más que *especulaciones* que hasta el momento no pueden sustentarse en datos de seres humanos, no son *conclusiones*. Deberían considerarse como sugerencias para futuras investigaciones.

ANDROGENIZACIÓN PRENATAL DE MUJERES GENÉTICAS

Los datos sugieren que los andrógenos prenatales pueden afectar a la conducta social humana y a la orientación sexual, así como a su anatomía. En un trastorno conocido como **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC),** las glándulas suprarrenales segregan cantidades anómalas de andrógenos. (*Hiperplasia* significa «desarrollo excesivo».) La secreción de andrógenos se inicia antes del nacimiento, por lo tanto, este síndrome provoca masculinización prenatal. Los niños nacidos con HSC se desarrollan normalmente, y el exceso de andrógenos no parece tener efectos significativos. Sin embargo, una niña con HSC nacerá con un clítoris de gran tamaño y es probable que sus labios vaginales estén parcialmente fusionados. (Como se muestra en la Figura 10.3, el escroto y los labios mayores se desarrollan a partir del mismo tejido fetal.) Si la masculinización de los genitales es pronunciada, este efecto se corrige quirúrgicamente. En cualquier caso, una vez diagnosticado el síndrome, se le administra a la persona una hormona sintética que suprime la secreción anómala de andrógenos.

Como grupo, las mujeres con HSC tienen una mayor probabilidad de sentirse sexualmente atraídas por otras mujeres: aproximadamente un tercio de ellas se describen a sí mismas como bisexuales u homosexuales (Cohen-Bendahan, Van de Beek y Berenbaum, 2005). Probablemente, la androgenización prenatal sea la causa del aumento de esta incidencia de una orientación sexual masculinizada.

Una posible explicación de la alta incidencia de orientación sexual masculina en mujeres con HSC es que los andrógenos afecten al desarrollo del cerebro. Hemos de recordar que los andrógenos también afectan a los genitales: quizá los cambios en los genitales influyeron en la determinación del desarrollo de la orientación sexual de la niña. Sin embargo, Meyer-Bahlberg y cols. (2008) estudiaron a mujeres con una forma del trastorno mucho más leve, denominada *HSC no clásica (HSCNC)*. Las niñas nacidas con HSCNC muestran genitales femeninos normales al nacimiento, y no presentan signos de una concentración elevada de andrógenos hasta el final de la infancia o la adolescencia. En ese momento, las niñas reciben tratamiento médico dirigido a suprimir la secreción de andrógenos. Meyer-Bahlberg y sus colaboradores descubrieron que las mujeres con HSCNC, al igual que aquellas con HSC, mostraban una incidencia mayor de homosexualidad o bisexualidad. Los investigadores plantean que la HSCNC causa un ligero incremento de la secreción de andrógenos en etapas precoces del desarrollo prenatal, incremento que resulta suficiente para afectar al desarrollo encefálico, pero no lo bastante para masculinizar los genitales de las niñas.

Los niños habitualmente muestran diferencias según su sexo en los juguetes que prefieren (Alexander, 2003). Por lo general, los niños prefieren juguetes que puedan usarse de forma activa, especialmente los que se mueven o puedan impulsar ellos mismos. Las niñas suelen pre-

▷ **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** Trastorno caracterizado por la hipersecreción de andrógenos en la corteza suprarrenal. En hembras provoca la masculinización de los genitales externos.

booksmedicos.org

ferir juguetes que proporcionan la oportunidad de prestar cuidados. Por supuesto, es un hecho innegable que tanto quienes les cuidan como los otros niños a menudo fomentan una elección de juguetes «típica de sexo». No obstante, los datos sugieren que los factores biológicos pueden influir en la naturaleza de estas elecciones. Por ejemplo, con tan solo 1 día de edad, los niños prefieren mirar algo que se mueva, mientras que las niñas prefieren mirar la cara de una mujer (Connellan y cols., 2000). Alexander y Hines (2002) observaron que las crías de mono verde mostraban las mismas preferencias sexualmente dimorfas en la elección de los juguetes: los machos elegían jugar con un coche, y las hembras con una muñeca y un recipiente (véase la ***Figura 10.11***).

Pasterski y cols. (2005) hallaron que era más probable que las niñas con HSC eligieran juguetes masculinos a que lo hicieran sus hermanas o primas sin HSC. Los padres de estas niñas refirieron que se habían esforzado por propiciar que su hija con HSC jugara con juguetes «para niñas», pero que al parecer estos esfuerzos habían sido infructuosos. Así pues, no parecía que la tendencia de estas niñas a elegir juguetes de chico se debiera a presiones paternas.

Debido a los efectos masculinizantes de la HSC, algunos clínicos han sugerido que los padres de niñas muy androgenizadas con un clítoris muy desarrollado las eduquen como chicos y no las sometan a procedimientos quirúrgicos que feminicen sus genitales. El fundamento de esta estrategia es que la conducta social y la orientación sexual de las niñas muy androgenizadas van a ser probablemente masculinas en todo caso, y que un clítoris de gran tamaño podría servir para una relación sexual con mujeres. Entre las desventajas se incluye el hecho de que tendrían que extirparse los ovarios de las niñas, lo que eliminaría la posibilidad de una maternidad natural. (La mayoría de las mujeres con HSC puede concebir y criar hijos.) En la revisión de Meyer-Bahlberg (2001) de la literatura existente puede encontrarse una discusión sensata y razonada sobre esta cuestión.

(a) (b)

FIGURA 10.11 Elección de juguetes característicos de cada sexo

Las crías del mono verde *(vervet monkey)* manifiestan elecciones de juguetes características de su sexo: (a) hembra jugando con una muñeca; (b) macho jugando con un coche de juguete.

(Fotografía por cortesía de Gerianne M. Alexander, Texas A & M University.)

FRACASO DE LA ANDROGENIZACIÓN EN HOMBRES GENÉTICOS

Como hemos visto, los hombres genéticos con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se desarrollan como mujeres, con genitales externos femeninos —pero también con testículos y sin útero o trompas de Falopio—. Si a un individuo con este síndrome se le cría como niña, todo va bien. Normalmente, se le extirpan los testículos porque a menudo se vuelven cancerosos; pero, si no se extirpan, en el momento de la pubertad el cuerpo se desarrollará como el de una mujer debido a la pequeña cantidad de estradiol producida por los testículos. (Si estos se extirpan, se le administra al individuo estradiol para obtener el mismo resultado.) En la edad adulta, el individuo se comportará sexualmente como mujer, aunque puede ser necesario un agrandamiento quirúrgico de la vagina. Las mujeres con este síndrome dicen tener una motivación sexual normal, incluyendo una frecuencia normal de orgasmos en la relación sexual. La mayoría se casan y llevan una vida sexual normal.

No existen informes de bisexualidad u homosexualidad (orientación sexual hacia las mujeres) en mujeres XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Así, la falta de receptores de andrógenos al parecer impide tanto los efectos masculinizantes como los desfeminizantes de los andrógenos en el interés sexual de una persona. Por supuesto, también es posible que criar a un niño XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos como a una niña influya en su orientación sexual.

EFECTOS DE LA CRIANZA EN LA IDENTIDAD Y ORIENTACIÓN SEXUALES DE MACHOS GENÉTICOS ANDROGENIZADOS PRENATALMENTE

El caso presentado al inicio de este capítulo (Bruce/Brenda/David) sugiere que la identidad sexual de una persona y su orientación sexual están marcadamente influidas por factores biológicos y que no pueden cambiarse fácilmente por el modo en que se cría al niño. Posiblemente, la exposición prenatal y durante los primeros meses de vida del cerebro de Bruce a los andrógenos afectó a su desarrollo neural, favoreciendo que se manifestara una identidad sexual masculina y una orientación hacia las mujeres como parejas sexuales y sentimentales. Afortunadamente, los casos de ablación del

booksmedicos.org

pene son escasos. Sin embargo, el desarrollo de una anomalía conocida como *extrofia de cloaca* lleva al nacimiento de un niño con testículos normales, pero con alteraciones urogenitales, que a menudo incluyen falta de pene. En el pasado, a muchos de los niños que nacían con esta anomalía se les criaba como mujeres, principalmente porque es relativamente fácil construir quirúrgicamente una vagina que sirva para mantener relaciones sexuales, y muy difícil construir un pene funcional. No obstante, ciertos estudios han puesto de manifiesto que aproximadamente el 50 % de estas personas manifestaron más tarde no estar satisfechas con el sexo asignado y comenzaron a vivir como hombres; y muchos de ellos recurrieron a procedimientos de cambio de sexo (Meyer-Bahlberg, 2005; Reiner, 2005; Gooren, 2006). Estas personas casi siempre se inclinan sexualmente por las mujeres. Si tenemos en cuenta la presión social y parental que sufre quien ha sido criado como una niña y posteriormente adopta un papel sexual masculino, un porcentaje del 50 % es una cifra impresionantemente alta. Meyer-Bahlberg (2005) presentó un informe del caso de un paciente con extrofia criado como mujer, que se sometió a un cambio de sexo a los 52 años de edad una vez que sus padres habían fallecido. Posiblemente, el temor a la desaprobación paterna había impedido que esta persona tomara esta decisión antes. En contraposición, parece no haber casos de niños con extrofia de cloaca criados como hombres que posteriormente no se encuentren conformes con el sexo asignado. Por ello, Reiner (2005) concluye rotundamente que «los hombres genéticos con efectos andrógenos prenatales característicos del sexo masculino deberían ser criados como hombres» (p. 549).

ORIENTACIÓN SEXUAL Y CEREBRO

El cerebro humano es un órgano sexualmente dimorfo. Esto se sospechaba ya hace tiempo, incluso antes de que se confirmara mediante estudios anatómicos y de neuroimagen funcional. Por ejemplo, los neurólogos descubrieron que los dos hemisferios del cerebro de una mujer parecen compartir las funciones cerebrales en mayor medida que los del cerebro de un hombre. Si un hombre sufre un accidente cerebrovascular que daña el hemisferio izquierdo de su cerebro, tiene más probabilidades de padecer alteraciones del lenguaje que una mujer con un daño similar. Probablemente, el hemisferio derecho de la mujer comparte funciones lingüísticas con el izquierdo, de manera que la lesión de un hemisferio tiene efectos menos devastadores que en los hombres. El cerebro de los hombres es, por término medio, algo mayor —al parecer, debido a que generalmente el cuerpo de los hombres es más grande que el de las mujeres—. Además, el tamaño de determinadas regiones del telencéfalo y el diencéfalo es distinto en hombres que en mujeres, y la forma del cuerpo calloso también puede ser sexualmente dimorfa. (Para referencias específicas, véanse Breedlove, 1994, Swaab, Gooren y Hofman, 1995 y Goldstein y cols., 2001.)

La mayoría de los investigadores opinan que el dimorfismo sexual en el cerebro humano es consecuencia de diferencias en la exposición a los andrógenos en la etapa prenatal y el inicio de la posnatal. Por supuesto, también pueden ocurrir más cambios durante la pubertad, cuando se produce otra descarga de andrógenos. El dimorfismo sexual del cerebro humano podría incluso deberse al diferente contexto social de hombres y mujeres. Pero, puesto que no podemos manipular los niveles hormonales de los seres humanos antes y después del nacimiento, como en el caso de los animales de laboratorio, podría pasar mucho tiempo antes de que se puedan recoger suficientes pruebas que nos permitan llegar a conclusiones definitivas.

Varios estudios han examinado el cerebro de hombres heterosexuales y homosexuales y de mujeres heterosexuales fallecidos. Hasta el momento, esos estudios han encontrado diferencias en el tamaño de tres subregiones cerebrales diferentes: el núcleo supraquiasmático (NSQ), un núcleo sexualmente dimorfo del hipotálamo y la comisura anterior (Swaab y Hofman, 1990; LeVay 1991; Allen y Gorski, 1992). El núcleo supraquiasmático se estudió en el Capítulo 9, mientras que la comisura anterior es un haz de fibras que conecta zonas de los lóbulos temporales izquierdo y derecho. Sin embargo, basándonos en lo que sabemos acerca de las funciones cerebrales, no hay razones para suponer que diferencias en el NSQ o en el cuerpo calloso puedan jugar un papel en la orientación sexual. Además, en un estudio de seguimiento se confirmó la existencia de un núcleo sexualmente dimorfo en el hipotálamo, pero no se pudo encontrar relación entre su tamaño y la orientación sexual en hombres (Byne y cols., 2001). Por tanto, por el momento no existen pruebas sólidas de que diferencias en la estructura cerebral puedan ocasionar diferencias en la orientación sexual.

Aproximadamente un 8 % de los carneros (oveja macho) muestran preferencia sexual por otros machos, aunque no tienen una conducta típica de las hembras: muestran una conducta de monta típica de los machos, pero encauzan esta conducta hacia otros machos antes que hacia las hembras (Price y cols., 1988). En un estudio de Roselli y cols. (2004) se descubrió que un núcleo sexualmente dimorfo, localizado en el área preóptica medial del hipotálamo anterior, era significativamente mayor en los machos que en las hembras. Los autores también encontraron que este núcleo era dos veces mayor en los carneros orientados hacia las hembras (heterosexuales) que en los orientados hacia otros machos (homosexuales) (véase la ***Figura 10.12***).

Como vimos anteriormente, los estudios de neuroimagen funcional han revelado que los encéfalos de

booksmedicos.org

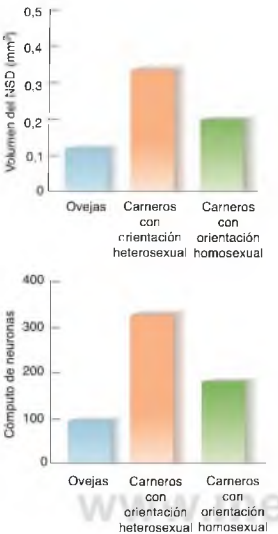


FIGURA 10.12 Orientación sexual y núcleo sexualmente dimorfo (NSD)

Este gráfico muestra dimorfismo sexual y el papel de la orientación sexual en el volumen y la cantidad de neuronas de núcleo sexualmente dimorfo (NSD) de la oveja.

(Basado en datos de Roselli et al., 2004.)

mujeres y hombres heterosexuales reaccionaban de forma distinta a los olores a AND y EST, dos sustancias químicas que quizás funcionen como feromonas humanas. Savic, Berglund y Lindström (2005) descubrieron que en hombres homosexuales la respuesta de ciertas regiones encefálicas a AND y EST era similar a la encontrada en mujeres heterosexuales. Berglund, Lindström y Savic (2006) averiguaron que la respuesta de ciertas regiones encefálicas de mujeres homosexuales a estas sustancias era similar a la presentada por hombres heterosexuales. Estos estudios indican que la orientación sexual de una persona influye en su patrón de respuesta a estas posibles feromonas sexuales (o es influida por este).

Aunque en este apartado se ha estado examinando la orientación sexual —el sexo de la persona por la que un individuo se siente atraído sentimental y sexualmente—, hay otra característica sexual que se relaciona con diferencias estructurales del cerebro. En un estudio de cerebros *post mortem*, Zhou y cols. (1995) hallaron que el tamaño de una región determinada del prosencéfalo, la subdivisión central del *núcleo del lecho de la estría terminal (NLET)*, es mayor en los hombres que en las mujeres. También encontraron que este núcleo es tan pequeño en los hombres transexuales de hombre a mujer como lo es en las mujeres normales, y que su tamaño era igual de grande en los hombres homosexuales que en los hombres heterosexuales. Así pues, su tamaño se relacionaba con la identidad sexual, no con la orientación sexual. (La mayoría de los hombres homosexuales tiene una identidad sexual masculina; aunque se sienten atraídos sentimental y sexualmente por otros hombres, no se consideran mujeres, ni les gustaría serlo.) Kruijver y cols. (2000) replicaron estos resultados, hallando que el tamaño de dicha región en transexuales de mujer a hombre estaba dentro del intervalo de tamaños observado en hombres normales (véase la ***Figura 10.13***).

García-Falgueras y Swaab (2008) encontraron otra región sexualmente dimorfa en el encéfalo humano, el *núcleo uncinado* del hipotálamo. Descubrieron que este núcleo, equivalente humano del *núcleo preóptico medial* de los roedores, es aproximadamente el doble de grande en los hombres que en las mujeres, pero el tamaño de este núcleo en transexuales (de hombre a mujer) es prácticamente igual que el de las mujeres. Los autores también aportan indicios de que las neuronas del núcleo uncinado envían axones al NLET, cuyo tamaño, como demostraron investigaciones anteriores, está relacionado con la identidad sexual. Plantean que estas dos estructuras pertenecen a un circuito neuronal que influye en la identificación sexual de la persona.

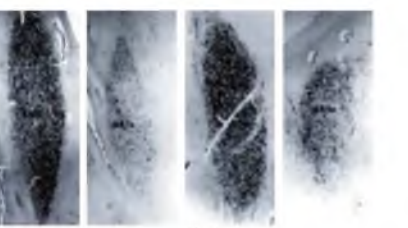


FIGURA 10.13 El núcleo del lecho de la estría terminal (NLET)

En estas microfotografías de secciones de un cerebro humano puede verse la subdivisión central del núcleo del lecho de la estría terminal (NLET).

(Tomado de Zhou, J.-N., Hofman, M. A., Gooren, L. J. G., and Swaab, D. F. *Nature*, 1995, 378, 68–70. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

No se puede concluir definitivamente que cualquiera de las regiones cerebrales mencionadas en este apartado esté implicada directamente en la orientación sexual de las persona (o en su identidad sexual). Las diferencias *reales* —si realmente la orientación sexual está determinada por la exposición prenatal a los andrógenos— pueden residir en cualquier parte del cerebro, en regiones todavía no exploradas por los investigadores. Aun así, la observación de que diferencias en la estructura cerebral se relacionan con la orientación y la identidad sexual sí apunta a que ciertos factores biológicos, como la exposición a las hormonas prenatales, ejercen efectos sobre las características de la sexualidad de las personas.

POSIBLES CAUSAS DE LAS DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO CEREBRAL

Si la orientación sexual en realidad resulta afectada por diferencias en la exposición a los andrógenos del cerebro en desarrollo, ¿qué factores pueden provocar que haya variaciones en esta exposición? Probablemente, algo debe de provocar la disminución de los niveles de andrógenos prenatales a los que un hombre homosexual está expuesto y aumentar los niveles a los que están expuestas las mujeres homosexuales. Como hemos visto, la hiperplasia suprarrenal congénita expone al feto en desarrollo a niveles elevados de andrógenos, pero la mayoría de las mujeres homosexuales no tienen HSC. Hasta el momento no se han propuesto otras posibles fuentes de niveles de andrógenos prenatales altos.

Estudios llevados a cabos por el equipo de Blanchard (Blanchard, 2001) y por Bogaert (2006) encontraron que los hombres homosexuales solían tener más hermanos mayores —pero no hermanas mayores o hermanos y hermanas menores— que los hombres heterosexuales. Por el contrario, el número de hermanos o hermanas (mayores o menores) de las mujeres homosexuales y heterosexuales no difería, ni tampoco la edad de la madre o del padre o el intervalo entre los nacimientos. El hecho de tener hermanas mayores no influye en la orientación sexual de las mujeres. Los datos obtenidos por Blanchard y colaboradores sugieren que la probabilidad de que un chico pueda ser homosexual aumentaba aproximadamente un 3,3 % por cada hermano mayor. Suponiendo un índice de homosexualidad de un 2 % en chicos sin hermanos mayores, el índice de homosexualidad pronosticado para un chico con dos hermanos mayores sería un 3,6 %, y un 6,3 % para uno que tuviera cuatro hermanos mayores. Así pues, las probabilidades siguen estando marcadamente en contra de los datos sobre la incidencia de la homosexualidad, incluso en una familia en la que haya varios chicos.

Los autores sugieren que, cuando las madres están expuestas a varios fetos masculinos, su sistema inmunitario se sensibiliza a proteínas que solo poseen los hombres. Como resultado, la respuesta del sistema inmunitario de la madre puede afectar al desarrollo cerebral prenatal de posteriores fetos masculinos. Está claro que la mayoría de los hombres que tienen varios hermanos mayores son heterosexuales. Así pues, incluso si esta hipótesis es correcta, parece ser que solo algunas mujeres se sensibilizan a la proteína producida por sus fetos masculinos.

HERENCIA Y ORIENTACIÓN SEXUAL

Otro factor que puede jugar un papel en la orientación sexual es la herencia. Los estudios con gemelos se benefician, de hecho, de que los gemelos univitelinos (monocigóticos) tienen genes idénticos, mientras que la similitud genética entre gemelos bivitelinos (dicigóticos) es, por término medio, de un 50 %. Bailey y Pillard (1991) estudiaron parejas de gemelos varones en los que al menos uno de los miembros se identificaba a sí mismo como homosexual. Si ambos gemelos son homosexuales, se dice que son *concordantes* en ese rasgo. Si solo uno de ellos es homosexual, se dice que los gemelos son *discordantes*. Por lo tanto, si la homosexualidad tiene una base genética, el porcentaje de gemelos monocigóticos concordantes en homosexualidad debería ser más elevado que el de los gemelos dicigóticos. Esto es exactamente lo que encontraron Bailey y Pillard: la tasa de concordancia entre gemelos univitelinos era del 52 %, y tan solo del 22 % en gemelos dicigóticos —una diferencia de 30 puntos porcentuales—. Otros estudios han encontrado diferencias mayores de un 60 % (Gooren, 2006).

Los factores genéticos también parecen afectar a la homosexualidad femenina. Bailey y cols. (1993) hallaron que la concordancia en homosexualidad en mujeres gemelas monocigóticas era del 48 %, mientras que en gemelas dicigóticas era del 16 %. Otro estudio, llevado a cabo por Pattatucci y Hamer (1995), encontró un aumento de la incidencia de la homosexualidad y la bisexualidad en hermanas, hijas, sobrinas y primas (de un tío paterno) de mujeres homosexuales.

Durante años, los investigadores se han extrañado ante una aparente paradoja: por término medio, los hombres homosexuales tienen aproximadamente un 80 % menos de hijos que los hombres heterosexuales (Bell y Weinberg, 1978). Este descenso de la fecundidad podría ejercer una fuerte presión selectiva contra cualquier gen que predispusiera a los hombres a convertirse en homosexuales. Algunos investigadores han sugerido que los homosexuales pueden jugar un papel de apoyo en su familia, aumentando así la fecundidad de sus hermanos y hermanas heterosexuales, que comparten algunos de sus genes (Wilson, 1975). Sin embargo, en estudios más recientes (Bobrow y Bailey, 2001; Rahman y Hull, 2005) se ha hallado que los homosexuales

booksmedicos.org

no aportan a sus hermanos más apoyo económico o emocional que los heterosexuales. Un estudio realizado por Camperio-Ciani, Corna y Capiluppi (2004) sugiere una posible explicación. Hallaron que los parientes femeninos por línea materna (p. ej., tías y abuelas maternas) de hombres homosexuales tenían una tasa de fecundidad más alta que los parientes femeninos por línea materna de los hombres heterosexuales, pero no encontraron diferencias en los parientes femeninos por línea paterna de homosexuales y heterosexuales. Debido a que es probable que los hombres compartan un cromosoma X con sus parientes femeninos por línea materna, pero no con sus parientes femeninos por línea paterna, los investigadores sugirieron que un gen o genes del cromosoma X que aumentan la probabilidad de que un hombre se convierta en homosexual, también aumentan la fecundidad de las mujeres.

En resumen, los datos sugieren que dos factores biológicos —la exposición prenatal a hormonas y la herencia— pueden influir en la orientación sexual de una persona. Estos hallazgos empíricos sin duda contradicen la idea de que la orientación sexual de una persona es una cuestión moral. Por tanto, parece ser que los homosexuales no son más responsables de su orientación sexual de lo que lo son los heterosexuales. Morris y cols. (2004) señalaron que es poco probable que la orientación sexual de una persona sea una simple cuestión de elección. Es difícil imaginar a alguien diciéndose a sí mismo: «Veamos, hoy tengo gimnasia en la escuela, así que llevaré calcetines blancos y zapatillas de tenis. ¡Vaya por Dios, ya que estoy tomando decisiones, supongo que también debiera tomar la de sentirme atraído por las chicas el resto de mi vida!» (Morris y cols., 2004, p. 475). Ernulf, Innala y Whitam (1989) observaron que las personas que creían que los homosexuales habían «nacido así» manifestaban actitudes más positivas hacia ellos que las personas que creían que habían «elegido ser» o «aprendido a serlo». Por lo tanto, cabe esperar que las investigaciones acerca de los orígenes de la homosexualidad reduzcan los prejuicios basados en la orientación sexual de una persona. La pregunta «¿Por qué una persona llega ser homosexual?» podrá contestarse probablemente cuando descubramos por qué una persona llega a ser *heterosexual*.

RESUMEN INTERMEDIO

www.medilibros.com

Control hormonal de la conducta sexual

Toda conducta sexual está controlada por los efectos organizadores y activadores de las hormonas. El ciclo reproductor femenino (ciclo menstrual o ciclo de estro) comienza con la maduración de uno o más folículos ováricos, que ocurre como respuesta a la secreción de FSH por la adenohipófisis. A medida que el folículo ovárico madura, segrega estradiol, lo que hace que se desarrolle la mucosa uterina. Cuando el estradiol alcanza un nivel crítico, la hipófisis libera una descarga de LH, desencadenando la ovulación. Bajo la continua influencia de la LH, el folículo ovárico vacío se transforma en el cuerpo lúteo y segrega estradiol y progesterona. Si no se produce la concepción, el cuerpo lúteo se extingue y deja de producir hormonas, iniciándose la menstruación. La conducta sexual de los machos de todas las especies de mamíferos al parecer depende de la presencia de andrógenos. La oxitocina tiene un efecto facilitador de la erección y la eyaculación. La proceptividad, la receptividad y la atracción que ejercen las hembras de mamíferos diferentes de los primates dependen fundamentalmente del estradiol y la progesterona. En particular, el estradiol ejerce un efecto de preparación de la subsiguiente llegada de la progesterona.

En la mayoría de los mamíferos, la conducta sexual femenina es la norma, del mismo modo que el cuerpo y los órganos sexuales femeninos son la norma. Es decir, a menos que los andrógenos prenatales masculinicen y desfeminicen el cerebro del animal, su conducta sexual será femenina. La masculinización comportamental se refiere al desarrollo, estimulado por andrógenos, de circuitos neurales que responden a la testosterona en la vida adulta, causando la conducta sexual masculina. La desfeminización comportamental alude a los efectos inhibidores de los andrógenos sobre el desarrollo de circuitos neurales que responden al estradiol y a la progesterona en la vida adulta, originando la conducta sexual femenina.

Las feromonas pueden influir en la fisiología y la conducta sexual. Así, sustancias olorosas presentes en la orina de los ratones hembra afectan a sus ciclos de estro, alargándolos y llegando a detenerlos (efecto Lee-Boot); y sustancias olorosas que se hallan en la orina de los ratones macho suprimen estos

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

efectos y provocan la sincronización de los ciclos de las hembras (efecto Whitten). (En las mujeres también se producen algunos fenómenos similares al efecto Lee-Boot y al efecto Whitten.) Ciertos olores pueden acelerar, asimismo, el inicio de la pubertad en las hembras (efecto Vandenbergh). Además, el olor de la orina de un macho distinto al que haya fecundado a una hembra de ratón puede hacer que esta aborte (efecto Bruce). Al parecer, las conexiones entre el sistema olfativo y la amígdala juegan un papel importante en la estimulación de la conducta sexual masculina. El sistema olfativo principal detecta productos químicos volátiles que indican la presencia de otro animal, y el órgano vomeronasal determina su sexo, su estado de estro y su identidad.

Las feromonas que existen en el sudor axilar de hombres y de mujeres afectan al ciclo menstrual de las mujeres, así como las sustancias del sudor masculino mejoran el estado de ánimo femenino. Dado que el órgano vomeronasal humano al parecer no tiene funciones sensitivas, dichos efectos han de estar mediados por el bulbo olfativo principal. La búsqueda de feromonas que intervengan en la atracción sexual en los seres humanos no ha logrado resultados concluyentes, pero los olores a AND (producida por los hombres) y EST (producida por las mujeres) ejercen efectos sobre la actividad encefálica y cambios en las puntuaciones del atractivo de las personas. La investigación también apunta a que es posible que reconozcamos a nuestra pareja sexual por su olor.

La testosterona tiene un efecto activador de la conducta sexual de los hombres, al igual que en el caso de otros mamíferos macho. Las mujeres no requieren estradiol ni progesterona para sentir interés sexual o dedicarse a una actividad sexual, aunque estas hormonas pueden afectar la calidad y la intensidad de su impulso sexual: los estudios en los que se ha comparado la conducta sexual de monos hembra que viven en grupos pequeños y la de las hembras que viven en grupos grandes y en jaulas grandes sugieren que la proceptividad sexual puede estar relacionada con las hormonas ováricas, incluso en primates superiores. Estudios con mujeres sugieren que las variaciones de los niveles de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual influyen en su interés sexual, pero que otros factores (como el inicio de una actividad sexual por su pareja o el deseo de evitar o de conseguir un embarazo) pueden afectar también a su conducta sexual. Además, la presencia de andrógenos puede facilitar el efecto del estradiol sobre el interés sexual de la mujer.

La orientación sexual (es decir, la heterosexualidad y la homosexualidad) podría estar influida por la exposición prenatal a los andrógenos. Estudios de niñas androgenizadas en la etapa prenatal sugieren que los efectos organizadores de los andrógenos influyen en el desarrollo de la orientación sexual. La androgenización parece mejorar el interés en las actividades y los juguetes que prefieren habitualmente los niños varones y aumentar la probabilidad de una inclinación sexual por las mujeres. Si los andrógenos no pueden actuar (como sucede en el caso del síndrome de insensibilidad a los andrógenos), la anatomía de la persona y su conducta es femenina. Hasta el momento, los datos relativos a estructuras cerebrales y orientación sexual no son concluyentes. Se ha encontrado que el tamaño de una región del prosencéfalo se relaciona con la identidad sexual. El caso de uno de dos gemelos que sufrió accidentalmente la amputación del pene en la infancia sugiere que los efectos comportamentales de la androgenización prenatal son difíciles de anular por el modo en el que se educa a un niño. Los estudios de hombres genéticos con extrofia de cloaca, que nacen sin pene, apoyan la conclusión de que la exposición prenatal a los andrógenos favorece la identidad sexual masculina y la orientación hacia las mujeres. El hecho de que los hombres homosexuales suelan tener más hermanos mayores que los hombres heterosexuales ha llevado a sugerir que el sistema inmunitario de la mujer puede sensibilizarse a una proteína que segregan tan solo los fetos masculinos. Por último, los estudios con gemelos indican que la herencia puede influir en la orientación sexual tanto de los hombres como de las mujeres.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Cualquiera que sea la contribución relativa de los factores biológicos y los ambientales, la mayoría de los investigadores opina que la orientación sexual de una persona no es una cuestión de elección. ¿Por qué cree el lector que tanta gente considera la orientación sexual como una cuestión moral?

booksmedicos.org

Control neural de la conducta sexual

El control de la conducta sexual —al menos en animales de laboratorio— implica a mecanismos cerebrales diferentes en machos y en hembras. En este apartado se describen dichos mecanismos.

Machos

MECANISMOS MEDULARES

Algunas respuestas sexuales están controladas por circuitos neurales de la médula espinal. Así, hombres con una lesión que seccionó completamente la médula espinal han sido padres gracias a la inseminación artificial de su mujer con semen obtenido mediante estimulación mecánica (Hart, 1978). Brackett y cols. (1998) encontraron que la estimulación del pene mediante vibración logró provocar la eyaculación en la mayoría de los hombres con una sección medular completa por encima del décimo segmento torácico, lo que sugiere que los circuitos de la médula espinal que controlan la respuesta de eyaculación se localizan por debajo de esta región. Sin embargo, puesto que la lesión medular impide que la información sensitiva llegue al cerebro, estos hombres no pueden sentir la estimulación y no experimentan orgasmos.

La eyaculación ocurre después de que una estimulación táctil suficiente del pene erecto active el *mecanismo medular que genera la eyaculación*. El equipo de Coolen (Coolen y cols., 2004; Coolen, 2005) localizó un grupo de neuronas en la región lumbar de la médula espinal de la rata que al parecer constituyen una parte crítica del generador medular de eyaculación. Estas neuronas se proyectan a neuronas adyacentes de la médula espinal que controlan los mecanismos simpáticos y parasimpáticos resultantes en la emisión y eyaculación del semen. También envían axones a un núcleo situado en una parte específica del tálamo intralaminar posterior, de modo que los científicos las denominan *neuronas lumboespinotalámicas (LET)*. Esta última proyección posiblemente aporte aferencias al encéfalo que constituyan parte de la placentera sensación del orgasmo. La eyaculación, pero no la monta ni la penetración sin eyacular, activa estas neuronas. La destrucción específica de estas neuronas con una toxina suprime por completo la eyaculación, sin afectar a la capacidad del animal de producir erecciones, montar a hembras en periodo de estro, y lograr la penetración.

MECANISMOS CEREBRALES

Como acabamos de ver, la erección y la eyaculación están controladas por circuitos de neuronas que se localizan en la médula espinal. Sin embargo, los mecanismos cerebrales ejercen un control tanto excitador como inhibidor sobre estos circuitos. Aunque la estimulación táctil de los genitales del hombre puede estimular la erección y la eyaculación, estas respuestas pueden ser inhibidas por el contexto. Por ejemplo, los resultados de la estimulación táctil del pene del hombre pueden tener distintos grados cuando su médico está llevando a cabo un examen físico o cuando su pareja le toca mientras que están en la cama. Además, el pene de un hombre puede tener una erección cuando ve a su pareja o cuando tiene pensamientos eróticos —incluso si no se toca su pene—. Por lo tanto, cabe esperar que existan mecanismos cerebrales que pueden activar o suprimir los mecanismos medulares que controlan los reflejos genitales.

El **área preóptica medial (APM),** situada por delante del hipotálamo, es la región del prosencéfalo más importante para la conducta sexual masculina. (Como veremos más adelante, también juega un papel importante en otras conductas sexualmente dimorfas, incluida la maternal.) Así, la estimulación eléctrica de esta región provoca la conducta de cópula en el macho (Malsbury, 1971), y la actividad sexual aumenta la frecuencia de descarga de neuronas individuales del APM (Shimura, Yamamoto y Shimokochi, 1994; Mas, 1995). Además, la cópula activa las neuronas en el APM (Oaknin y cols., 1989; Robertson y cols., 1991; Wood y Newman, 1993). Domingues, Gil y Hull (2006) encontraron que el apareamiento aumenta la liberación de glutamato en el APM, y que la infusión de glutamato en el APM aumenta la frecuencia de la eyaculación. Por último, la lesión del APM suprime la conducta sexual masculina (Heimer y Larsson, 1966, 1967).

Los efectos organizadores de los andrógenos son la causa del dimorfismo sexual en la estructura cerebral. Gorski y cols. (1978) descubrieron un núcleo del APM de la rata que es entre tres y siete veces mayor en los machos que en las hembras. Dicha área se denomina (con bastante acierto) **núcleo sexualmente dimorfo (NSD)** del área preóptica. (Como vimos en el apartado anterior sobre los mecanismos encefálicos de la identidad sexual, esta región del encéfalo, denominada núcleo uncinado en los seres humanos, también es sexualmente dimorfa en nuestra especie.) Su tamaño depende de la cantidad de andrógenos presentes durante el desarrollo fetal. Según Rhees, Shryne y Gorski (1990a, 1990b), el periodo crítico para la masculinización del NSD parece

▷ **área preóptica medial (APM)** Área de cuerpos celulares, localizados delante del hipotálamo. Desempeña un papel fundamental en la conducta sexual masculina.

▷ **núcleo sexualmente dimorfo (NSD)** Núcleo del área preóptica que está mucho más desarrollado en el macho que en la hembra. Se observó por primera vez en ratas. Participa en el control de la conducta sexual masculina.

booksmedicos.org

iniciarse el día 18 de la gestación y terminar cuando los animales tienen 5 días de edad. (Habitualmente, las ratas nacen el día 22 de la gestación.) Por su parte, Jonge y cols. (1989) encontraron que las lesiones del NSD disminuyen la conducta sexual masculina (véase la *Figura 10.14*).

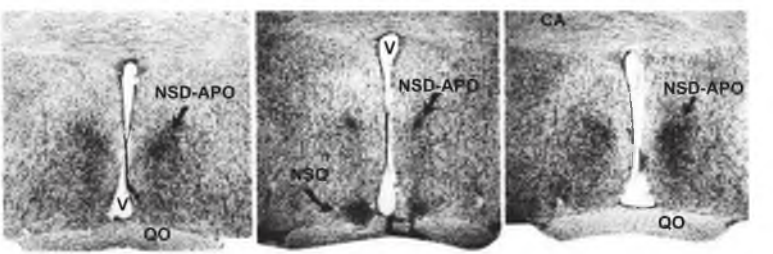
Los andrógenos ejercen sus efectos activadores sobre las neuronas del APM y regiones cerebrales asociadas. Si se castra a un roedor macho adulto, su conducta sexual cesa. Sin embargo, dicha conducta puede restablecerse implantando una pequeña cantidad de testosterona directamente en el APM o en las regiones cuyos axones proyectan al APM: el área tegmental central y la amígdala medial (Sipos y Nyby, 1996; Coleen y Wood, 1999). Ambas regiones contienen una elevada concentración de receptores de andrógenos en el cerebro de la rata macho (Cottingham y Pfaff, 1986).

Como vimos en secciones anteriores del capítulo, los sistemas olfativos primario y accesorio son muy importantes en la conducta reproductora. Ambos sistemas envían axones al núcleo medial de la amígdala, que, a su vez, emite axones para el APM. Varios estudios (p. ej., Lehman y Winans, 1982; Heeb y Yahr, 2000) han encontrado que las lesiones de la amígdala medial abolen la conducta sexual en roedores macho, presumiblemente porque las lesiones alteran los efectos activadores de las feromonas sobre el APM. La amígdala medial, al igual que el área preóptica medial, es sexualmente dimorfa: una región de esta estructura (cuya concentración de receptores de andrógenos es especialmente elevada) es un 85 % más grande en las ratas macho que en las hembras (Hines, Allen y Gorski, 1992). El APM también recibe información somatosensitiva de los genitales a través de conexiones con la zona tegmental central del mesencéfalo y la amígdala medial. El acto de la cópula activa neuronas de estas dos regiones (Gréco y cols., 1998).

Como vimos en el subapartado anterior, en la región lumbar de la médula espinal hay un grupo de neuronas que juegan un papel decisivo en la eyaculación (Coolen y cols., 2004). Estudios de trazado anatómico sugieren que las conexiones más importantes entre el APM y el mecanismo medular generador de la eyaculación se realizan a través de la **sustancia gris periacueductal (SGPA)** del mesencéfalo y del **núcleo paragigantocelular (nPGi)** del bulbo raquídeo (Marson y McKenna, 1996; Normandin y Murphy, 2008). El nPGi normalmente inhibe los reflejos sexuales de la médula espinal, de modo que una de las tareas de la vía que se origina en el APM es suprimir esta inhibición. El APM suprime la acción del nPGi directamente a través de una vía inhibidora e indirectamente mediante la inhibición de la actividad de la SPGA, la cual normalmente excita al nPGi.

Las conexiones inhibidoras entre las neuronas del nPGi y las del mecanismo medular generador de la eya-

sustancia gris periacueductal (SGPA) Región del mesencéfalo en torno al acueducto cerebral. Juega un papel importante en varias conductas típicas de la especie, incluida la conducta sexual femenina.
núcleo paragigantocelular (nPGi) Núcleo del bulbo raquídeo que recibe aferencias desde el área preóptica medial y contiene neuronas cuyos axones establecen sinapsis con neuronas motoras de la médula espinal que participan en el control de los reflejos sexuales en el macho.



(a) Macho (b) Hembra (c) Hembra con testosterona

FIGURA 10.14 Área preóptica del cerebro de rata

Estas microfotografías de secciones del área preóptica del cerebro de rata corresponden a: (a) macho normal, (b) hembra normal, y (c) hembra androgenizada a la que se le inyectó testosterona poco después de nacer. CA = comisura anterior; QO = quiasma óptico; NSD-APO = núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica; NSQ = núcleo supraquiasmático; V = tercer ventrículo.

(Tomado de Gorski, R. A., in *Neuroendocrine Perspectives*, Vol. 2, edited by E. E. Müller and R. M. MacLeod. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1983. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

culación son serotoninérgicas. Como demostraron Marson y McKenna (1992), si se aplica serotonina (5-HT) en la médula espinal, se suprime la eyaculación. Dicha conexión puede explicar un conocido efecto colateral de los inhibidores específicos de recaptación de la serotonina (IRS): los hombres que toman IRS como tratamiento de la depresión a menudo refieren que no tienen problemas para lograr una erección, pero sí para eyacular. Posiblemente, la acción del fármaco como agonista en las sinapsis serotoninérgicas de la médula espinal aumente la influencia inhibidora del nPGi sobre el generador medular de la eyaculación.

La Figura 10.15 resume los datos presentados hasta aquí en este apartado (véase la ***Figura 10.15***).

En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Holstege y cols. (2003b), se examinó la pauta de activación cerebral en hombres durante la eyaculación provocada mediante estimulación manual por su pareja femenina. La eyaculación se acompañaba de actividad neural en muchas regiones cerebrales, incluyendo la confluencia del mesencéfalo y el diencéfalo, lo que comprende el área tegmental ventral (probablemente implicada en los efectos reforzadores, placenteros, del orgasmo), otras regiones del mesencéfalo, varios núcleos talámicos, la región lateral del putamen (parte de los núcleos basales) y el cerebelo. Asimismo, se observó una *disminución* de actividad en la amígdala y en la corteza entorrinal adyacente. Como veremos en el Capítulo 11, la amígdala participa en el control de la conducta defensiva y en emociones negativas, como el miedo y la ansiedad, y estas emociones, sin duda, interfieren con la erección y eyaculación. También se observa un descenso de activación de esta estructura cuando personas muy enamoradas ven fotos de sus seres queridos (Bartels y Zeki, 2000, 2004).

Hembras

Así como el APM juega un papel fundamental en la conducta sexual del macho, otra región del prosencéfalo ventral juega un papel similar en la conducta sexual de la hembra: el **núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH).** Una rata hembra con lesiones bilaterales del núcleo ventromedial no presenta lordosis, incluso aunque se la trate con estradiol y progesterona. Por el contrario, la estimulación eléctrica del núcleo ventromedial facilita la conducta sexual femenina (Pfaff y Sakuma, 1979).

Como se expuso en el apartado previo, la amígdala medial de los machos recibe información quimiosensitiva desde el sistema vomeronasal e información somatosensitiva desde los genitales, y envía axones eferentes al área preóptica medial. Estas conexiones también se encuentran en las hembras, en las que, además, las neuronas de la amígdala medial envían, asimismo, axones eferentes al VMH. De hecho, la cópula o la estimulación mecánica de los genitales o los flancos de la hembra aumentan la activación de las neuronas, tanto en la

núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) Núcleo hipotalámico de gran tamaño, localizado cerca de las paredes del tercer ventrículo. Juega un papel esencial en la conducta sexual femenina.

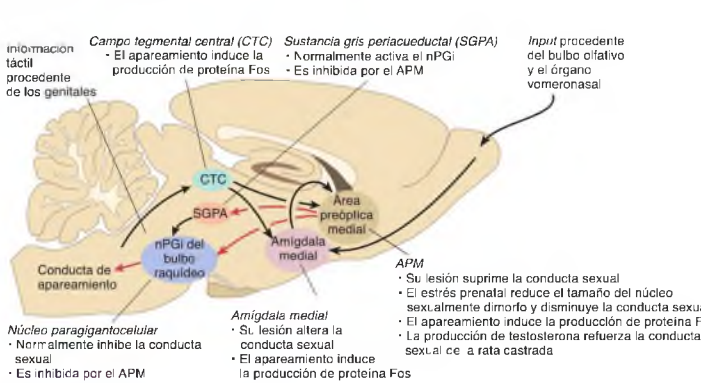


FIGURA 10.15 Conducta sexual masculina

En este esquema se presenta una posible explicación de la interacción entre los efectos excitadores de las feromonas, la estimulación genital y la testosterona sobre la conducta sexual masculina.

booksmedicos.org

amígdala medial como en el VMH (Pfaus y cols., 1993; Tetel, Getzinger y Blaustein, 1993).

Como se ha visto previamente, la conducta sexual de las ratas hembra puede activarse mediante una dosis inicial de estradiol seguida de progesterona. Los estrógenos disponen el escenario, por decirlo de alguna manera, y la progesterona estimula la conducta sexual. Las inyecciones de estas hormonas directamente en el VIH estimulan la conducta sexual incluso en las hembras a las que se les hayan extirpado los ovarios (Rubin y Barfield, 1980; Pleim y Barfield, 1988). Y, si se inyecta en el VMH una sustancia química que bloquea la producción de receptores de progesterona, la conducta sexual del animal se interrumpe (Ogawa y cols., 1994). Por lo tanto, el estradiol y la progesterona ejercen sus efectos sobre la conducta sexual femenina, activando las neuronas de este núcleo.

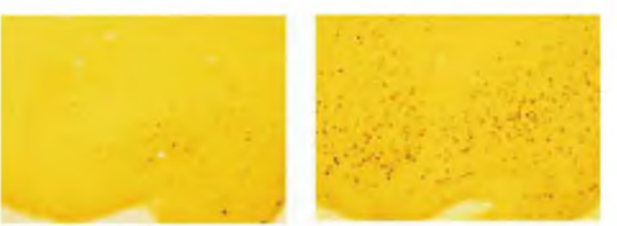
Rose (1990) registró la actividad de neuronas individuales del hipotálamo ventromedial del hámster hembra con libertad de movimientos y observó que las inyecciones de progesterona (después de un pretratamiento con estradiol) aumentaban su nivel de actividad, especialmente cuando los animales mostraban lordosis. En un estudio de doble trazado, Tetel, Celentano y Blaustein (1994) encontraron que tanto las neuronas del VMH como las de la amígdala medial que mostraban un aumento de la producción de proteína Fos cuando se estimulaba los genitales del animal contenían también receptores de estrógenos. Por lo tanto, los efectos estimulantes del estradiol y la estimulación genital convergen sobre las mismas neuronas.

El mecanismo por el que el estradiol favorece la sensibilidad de una hembra a la progesterona parece sencillo: el estradiol aumenta la producción de receptores de progesterona, lo cual aumenta considerablemente la efectividad de esta hormona. Blaustein y Feder (1979) administraron estradiol a cobayas ovariectomizados y encontraron un aumento del 150 % en la cantidad de receptores de progesterona en el hipotálamo. Probablemente, el estradiol activa mecanismos genéticos en este núcleo que originan la producción de receptores de progesterona.

En la Figura 10.16 se presentan dos secciones del hipotálamo de cobayas ovariectomizados teñidas para la identificación de receptores de progesterona. A uno de los animales se le había administrado previamente una dosis inicial de estradiol, al otro no. Como puede verse en la figura, el estradiol aumentó espectacularmente la cantidad de células con receptores de progesterona (véase la ***Figura 10.16***).

Las neuronas del núcleo ventromedial envían axones a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, región que también se ha relacionado con la conducta sexual femenina. Así, Sakuma y Pfaff (1979a, 1979b) hallaron que la estimulación eléctrica de la SGPA facilita la lordosis en ratas hembra, mientras que su lesión la altera. Además, Hennessey y cols. (1990) encontraron que las lesiones que desconectan el VMH de la SGPA suprimen la conducta sexual femenina. Por último, Sakuma y Pfaff (1980a, 1980b) observaron que el tratamiento con estradiol o la estimulación eléctrica de los núcleos ventromediales aumentaban la frecuencia de descarga de las neuronas de la SGPA. (En la SGPA hay receptores de estrógenos y progesterona.)

Daniels, Miselis y Flanagan-Cato (1999) inyectaron un marcador retrógrado transneuronal, el virus de la seudorrabia, en los músculos que controlan la respuesta de lordosis en las ratas hembra. Encontraron que la vía que inerva estos músculos era la que se había propuesto en estudios previos: VMH → SGPA → nPGi → neuronas motoras del asta ventral de la región lumbar de la médula espinal.



(a) (b)

FIGURA 10.16 Receptores de progesterona

Microfotografías de secciones del hipotálamo de cobayas ovariectomizados teñidas para revelar los receptores de progesterona: (a) sin tratamiento previo, y (b) después de la administración de una dosis previa de estradiol.

(Por cortesía de Joanne Turcotte and Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts.)

booksmedicos.org

Como hemos visto en el subapartado previo, las regiones cerebrales que controlan los reflejos genitales masculinos incluyen al APM, la SGPA y el nPGi. En estudios de trazado anatómico (Marson, 1995; Marson y Murphy, 2006), se inyectó el virus de la seudorrabia en el clítoris y la vagina de ratas hembra y se encontró un intenso marcado retrógrado en estas tres estructuras cerebrales (y también en algunas otras). Por lo tanto, parece probable que las erecciones del pene y el clítoris estén controladas por mecanismos cerebrales similares. Este hallazgo no es de sorprender, puesto que dichos órganos derivan del mismo tejido embrionario.

En la Figura 10.17 se resumen los datos presentados en este apartado (véase la ***Figura 10.17***).

En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Holstege y cols. (2003a) se investigó la activación neural que acompaña al orgasmo femenino provocado por estimulación manual del clítoris realizado por su pareja masculina. Los autores observaron activación en la confluencia del mesencéfalo y el diencéfalo, la región lateral del putamen y el cerebelo, al igual que se había observado en hombres (Holstege y cols., 2003b). También encontraron activación en la SGPA, región que juega un papel fundamental en la conducta de cópula en los animales hembra de laboratorio.

Formación de vínculos de pareja

En aproximadamente un 5 % de las especies de mamíferos, las parejas heterosexuales establecen vínculos monógamos, de larga duración. En los seres humanos, esos vínculos se pueden crear asimismo entre miembros de parejas homosexuales. Como han señalado naturalistas y antropólogos, la monogamia no es siempre exclusiva: en muchas especies de animales, incluyendo a los seres humanos, los individuos engañan en ocasiones a su pareja. Además, algunas personas muestran monogamia en serie —relaciones intensas que duran un periodo de tiempo y que son reemplazadas por relaciones de similar intensidad con una nueva pareja—. Y, por supuesto, algunas culturas perdonan (o incluso fomentan) la poligamia. Pero no hay duda de que existen los vínculos de pareja en algunas especies, entre las que se incluye la nuestra.

Varios laboratorios han estudiado los vínculos de pareja en ciertas especies de ratones de campo (pequeños roedores que con frecuencia se confunden con los ratones) estrechamente relacionadas. Así, los ratones de campo de la pampa (*Microtus ochrogaster*) son monógamos: los machos y las hembras forman vínculos de pareja tras aparearse, y los padres contribuyen al cuidado de las crías. En libertad, la mayoría de estos ratones cuya pareja muere nunca toman otra (Getz y Carter, 1996). Mientras que los ratones de campo de la pradera (*Microtus pennsylvanicus*) son promiscuos: después de aparearse, el macho parte y es la madre quien cuida de la prole.

Diversos estudios han puesto de manifiesto una relación entre la monogamia y los niveles cerebrales de dos péptidos: la vasopresina y la oxitocina, sustancias que

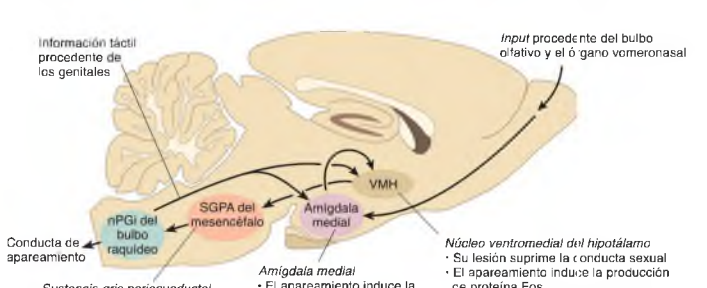


FIGURA 10.17 Conducta sexual femenina

En este esquema se presenta una posible explicación de la interacción entre los efectos excitadores de las feromonas, la estimulación genital y el estradiol y la progesterona sobre la conducta sexual femenina.

booksmedicos.org

son liberadas como hormonas por la neurohipófisis y como neurotransmisores por neuronas del cerebro. En los machos, la vasopresina parece jugar el papel más importante. Los ratones de campo monógamos tienen un nivel más alto de receptores de vasopresina V1a en el prosencéfalo ventral que los ratones de campo polígamos (Insel, Wang y Ferris, 1994). Esta diferencia parece ser la causa de que se dé o no monogamia. Lim y Young (2004) encontraron que el apareamiento inducía la producción de proteína Fos en el prosencéfalo ventral de los ratones de campo de la pampa macho, y que la inyección en esta zona de un fármaco que bloquea los receptores V1a alteraba el establecimiento de vínculos de pareja. Lim y cols. (2004) realizaron un experimento aún más convincente. Inyectaron un virus modificado genéticamente que contenía el gen del receptor V1a en el prosencéfalo ventral de ratones de campo de las praderas macho, normalmente polígamos. Dicha manipulación aumentó la síntesis del receptor V1a en esa región cerebral y convirtió a los animales polígamos en monógamos. A diferencia de los ratones de campo de la pampa, que dedican mucho tiempo al contacto físico con su pareja después del apareamiento, los ratones de campo de las praderas normalmente emplean poco. Lim y su equipo encontraron que los ratones de campo de las praderas macho con un nivel de receptores V1a artificialmente aumentado pasaban mucho más tiempo yaciendo al lado de su pareja.

En los ratones de campo hembra, la oxitocina parece jugar un papel de la mayor importancia en el establecimiento de vínculos de pareja. El apareamiento estimula la liberación de oxitocina, y la inyección periférica de oxitocina o la inyección de oxitocina en los ventrículos cerebrales favorecen los vínculos de pareja en los ratones de campo de la pampa hembra (Williams y cols., 1994). Por el contrario, un fármaco que bloquea el receptor de la oxitocina frena la formación de vínculos de pareja (Cho y cols., 1999)

Muchos investigadores opinan que la oxitocina y la vasopresina pueden intervenir en la formación de vínculos de pareja en los seres humanos. Por ejemplo, tras una relación sexual, momento en el que los niveles sanguíneos de oxitocina han aumentado, las personas dicen sentir calma y bienestar, sentimientos en verdad compatibles con el establecimiento de vínculos con la pareja. No obstante, es difícil imaginar cómo llevar a cabo una investigación definitiva sobre esto, ya que los científicos pueden investigar los efectos de estas hormonas o de sus antagonistas en la formación de vínculos de pareja en animales de laboratorio, pero no así en seres humanos. En cualquier caso, Heinrichs y cols. (2003) encontraron que la inyección de oxitocina producía relajación y disminuía la ansiedad en sujetos humanos. Además, Kosfeld y cols. (2005) encontraron que la oxitocina aumentaba la confianza. Estos investigadores pidieron a los sujetos del estudio que jugaran a un juego «de confianza» en el que se les daba dinero, parte del cual o todo se podía dar a otro jugador, la «persona de confianza», para que lo invirtiera. Si la persona de confianza ganaba dinero con dichas inversiones (todos los sujetos eran hombres), podía compartir las ganancias con el primer jugador o ser egoísta y quedárselo todo. Unos 50 minutos antes del comienzo del juego, a los sujetos se les aplicó un spray nasal que contenía, o bien oxitocina, o bien placebo. Parece ser que la oxitocina aumentó la confianza en los demás: los sujetos a quienes se les administró oxitocina dieron un 18 % más de dinero a sus «personas de confianza», siendo dos veces más probable que dieran todo su dinero para invertir. En un segundo estudio se encontró que la oxitocina no solo hacía que los sujetos fueran más confiados, sino que no era probable que arriesgaran su dinero en un juego de inversión que no implicara a otras personas.

RESUMEN INTERMEDIO

Control neural de la conducta sexual

Los reflejos sexuales, como la postura sexual, la erección y la eyaculación, se regulan en la médula espinal. La estimulación del pene mediante vibración puede provocar la eyaculación en hombres con la médula espinal completamente seccionada, siempre que la lesión se sitúe por encima del décimo segmento torácico. Las células LEt, un grupo de neuronas localizadas en la región lumbar de la médula espinal de la rata, juegan un papel decisivo en el desencadenamiento de la eyaculación.

En animales de laboratorio, los mecanismos cerebrales que controlan la conducta sexual masculina y a femenina son diferentes. El área preóptica medial es la región del prosencéfalo más importante en el control de a conducta sexual masculina: su estimulación provoca la cópula y su destrucción suprime de manera permanente cicha conducta. El núcleo sexualmente dimorfo, localizado en el área preóptica medial, solo se desarrolla si se expone a un animal a los andrógenos en una etapa temprana de la vida. Este núcleo también se encuentra

booksmedicos.org

en seres humanos. La destrucción del NSD (parte del APM) en animales de laboratorio reduce la conducta de apareamiento.

Las neuronas del APM contienen receptores de testosterona. La actividad de cópula produce un aumento de la actividad de las neuronas en esta región. Si se introduce testosterona directamente en el APM, se reinstaura la conducta de cópula previamente suprimida por la castración del animal en la vida adulta. Otra región encefálica sexualmente dimorfa, la amígdala medial, envía información olfativa al APM. Las neuronas del APM forman parte de un circuito que incluye la sustancia gris periacueductal, el núcleo paragigantocelular del bulbo raquídeo y las neuronas motoras de la médula espinal que controlan los reflejos genitales. Las conexiones del nPGi con la médula espinal son inhibidoras.

En los hombres, la eyaculación se acompaña de un aumento de actividad del sistema de refuerzo cerebral, de varios núcleos talámicos, de la región lateral del putamen y del cerebelo. La actividad de la amígdala disminuye.

La región del prosencéfalo que juega el papel principal en el control de la conducta sexual femenina es el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH). Su destrucción suprime la conducta de cópula, mientras que su estimulación la facilita. Tanto el estradiol como la progesterona ejercen sus efectos facilitadores de la conducta sexual femenina en esta región: se ha confirmado la existencia de receptores de progesterona y estrógenos en ella. El efecto de preparación del estradiol se debe a un aumento de los receptores de progesterona en el VMH. Las neuronas del VMH que responden a los esteroides envían axones a la sustancia gris periacueductal (SGPA) del mesencéfalo, y estas neuronas, a través de sus conexiones con la formación reticular del bulbo, controlan las respuestas específicas que constituyen la conducta sexual femenina. En las mujeres, el orgasmo se acompaña de un aumento de actividad en regiones similares a las que se activan durante la eyaculación en los hombres y, además, en la sustancia gris periacueductal.

La vasopresina y la oxitocina, péptidos que actúan como hormonas y como neurotransmisores en el cerebro, al parecer facilitan que se establezcan vínculos de pareja. De hecho, la inserción del gen de receptores de vasopresina en el prosencéfalo basal de ratones de campo macho polígamos induce una conducta monógama. La vasopresina juega el papel principal en los machos; la oxitocina, en las hembras. En los seres humanos, parece ser que la oxitocina aumenta la confianza en otras personas.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

La hormona vasopresina es muy importante para la salida de leche en la lactancia, y también para la formación de vínculos de pareja y la confianza en otras personas. ¿Se le ocurre de qué modo podrían estar relacionados estos dos efectos?

Conducta parental

En la mayoría de las especies de mamíferos, la conducta reproductora se manifiesta después de que la descendencia haya nacido, así como en el momento de su concepción. En este apartado se examina el papel de las hormonas en el inicio y mantenimiento de la conducta maternal, así como el de los circuitos neurales responsables de que esta se manifieste. La mayoría de las investigaciones se han realizado con roedores, ya que las bases neurales y endocrinas de la conducta maternal en primates se conocen menos.

Aunque la mayor parte de la investigación sobre la fisiología de la conducta parental se ha centrado en la conducta maternal, algunos investigadores están estudiando ahora la conducta paternal que presentan los machos de algunas especies de roedores. No hace falta decir que la conducta paternal de los padres es muy importante para las crías de nuestra especie, pero las bases fisiológicas de esta conducta no se han estudiado todavía.

Conducta maternal de los roedores

La prueba definitiva de la idoneidad genética de un animal es la cantidad de descendientes que sobreviven tras una etapa de reproducción. Al igual que la selección natural favorece a los animales reproductivamente competentes, también favorece a los que cuidan de un modo adecuado a sus crías, si es que estas necesitan cuidado. Las crías de rata y ratón ciertamente lo necesitan, no pueden sobrevivir sin una madre que atienda sus necesidades.

Al nacer, las ratas y los ratones parecen fetos. Los recién nacidos son ciegos (sus ojos todavía están cerrados) y solo pueden retorcerse indefensos. Son poiquilo-

booksmedicos.org

termos (de «sangre fría»), pues su cerebro no se ha desarrollado todavía lo suficiente para regular su temperatura corporal. Carecen incluso de la capacidad de liberar espontáneamente su orina y sus heces, por lo que su madre tiene que ayudarles a hacerlo. Como veremos a continuación, se trata de un fenómeno verdaderamente útil.

Durante la gestación, las ratas y los ratones hembra construyen nidos. La forma que dan a esta estructura depende del material del que dispongan para construirlo. En el laboratorio, normalmente se les proporciona a los animales tiras de papel o trozos de cuerda o de hilo. En la Figura 10.18 se muestra un buen *nido de cría*, como suele llamarse, que en este caso está construido con cuerda de cáñamo (debajo del nido se muestra un trozo). El ratón desmenuza laboriosamente la cuerda y luego teje un nido cerrado, con un pequeño agujero para acceder a su interior (véase la ***Figura 10.18***).

En el momento del **parto** (alumbramiento de la camada), la hembra comienza a palpar y a lamer el área alrededor de su vagina. Cuando una cría empieza a emerger, ayuda a las contracciones uterinas sacando a la cría con sus dientes. Luego se come la placenta y el cordón umbilical, y limpia las membranas fetales —una operación bastante delicada—. (Una cría recién nacida parece recubierta de una fina membrana.) Después de que todas las crías hayan nacido y estén limpias, la madre probablemente las amamantará. Las glándulas mamarias, por lo general, contienen leche cuando se acerca el momento del parto.

FIGURA 10.18 Nido de cría de un ratón
Junto al nido hay un cabo del tipo de cuerda que utilizó el ratón para construirlo.

Periódicamente, la madre lame la región anogenital de las crías, estimulando los reflejos de micción y defecación. Friedman y Bruno (1976) han demostrado la utilidad de este mecanismo. Observaron que una rata hembra lactante produce aproximadamente 48 gramos (g) de leche en el décimo día de crianza, que contiene aproximadamente 35 mililitros (ml) de agua. Los experimentadores inyectaron en algunas de las crías agua tritiada (radioactiva) y, posteriormente, hallaron radioactividad en la madre y en los compañeros de la camada. Calcularon que una rata lactante consume normalmente 25 ml de agua procedente de la orina de sus crías, reciclando, de esta manera, unos dos tercios del agua que ella proporciona a las crías en forma de leche. El agua intercambiada entre la madre y las crías sirve de vehículo para los nutrientes —grasas, proteínas y glucosa— contenidos en la leche. Teniendo en cuenta que la producción diaria de leche de una rata lactante equivale aproximadamente al 14 % de su peso corporal (para un ser humano que pesase 75 kg, sería alrededor de 10 l), el reciclaje es extremadamente útil, sobre todo cuando la disponibilidad de agua es un problema.

Además de limpiar a las crías, alimentarlas y purgarlas, un roedor hembra las recuperará si estas abandonan el nido o si son sacadas de él. Incluso la madre construirá un nuevo nido en otro lugar y trasladará a él a su camada si las condiciones del viejo se vuelven desfavorables (p. eje., cuando un investigador descuidado coloca una lámpara caliente sobre él). El modo en el que el roedor hembra coge a sus crías es bastante coherente: agarra al animal con precaución por el dorso, procurando no lesionarlo con sus afilados dientes. (Podemos dar fe de la agudeza de los dientes de una rata y de la fuerza de los músculos de sus mandíbulas.) Posteriormente, transporta a la cría con un balanceo característico al andar, manteniendo la cabeza erguida (véase la ***Figura 10.19***). Se la lleva al nido y la deja en él. Luego vuelve a dejar el nido para ir a buscar otra cría y continúa recuperando crías hasta que no encuentra ninguna más: no las cuenta y deja de recuperarlas cuando las tiene a todas. Por lo general, una rata o un ratón aceptan a todas las crías que se les ofrezcan, si son lo suficientemente jóvenes. Una vez observamos a dos hembras lactantes con nidos en las esquinas de la misma jaula, uno enfrente del otro. Desbaratamos sus nidos, lo que desencadenó una lucha por recuperar las crías durante la cual cada madre robaba crías del otro nido. Mantuvieron este intercambio durante mucho tiempo, cruzándose en medio de la jaula.

En condiciones normales, uno de los estímulos que induce a una rata hembra a comenzar a ocuparse de sus crías es el acto de parir. Los roedores hembra

▷ **parto** Acto de dar a luz.

booksmedicos.org

Figura 10.19 Rata hembra transportando una cría

normalmente empiezan a cuidar sus crías tan pronto como nacen. Algunos de estos efectos están provocados por las hormonas prenatales, pero el paso de las crías a través de la vía del parto también estimula la conducta maternal: la dilatación artificial de la vía del parto en hembras no preñadas estimula la conducta maternal, mientras que la sección de los nervios sensitivos que inervan la vía del parto retrasa la manifestación de dicha conducta (Graber y Kristal, 1977; Yeo y Keverne, 1986).

Control hormonal de la conducta maternal

Tal como hemos visto previamente en este capítulo, la mayoría de las conductas sexualmente dimorfas están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas sexuales. La conducta maternal es algo diferente en este aspecto. En primer lugar, no hay pruebas de que intervengan los efectos organizadores de las hormonas; como veremos, en condiciones apropiadas, incluso los machos cuidarán de las crías. (Obviamente, no pueden proporcionarles leche.) En segundo lugar, las hormonas afectan a la conducta maternal, pero no la *controlan*. La mayoría de las ratas hembra vírgenes comenzarán a recuperar a las crías y a cuidarlas después de que hayan estado en contacto con ellas durante varios días (Wiesner y Sheard, 1933). Y una vez que las ratas se han sensibilizado, comenzarán a hacerse cargo de las crías en cuanto se hallen con ellas: la sensibilización dura toda la vida.

Aunque las hormonas no son fundamentales para que se active la conducta maternal, muchos aspectos de esta conducta están facilitados por hormonas. Así, la progesterona, principal hormona de la gestación, facilita la conducta de construcción del nido (Lisk, Pretlow y Friedman, 1969), si bien, después del parto, las madres siguen manteniendo sus nidos e incluso construyen nidos nuevos si es necesario, pese a que su concentración sanguínea de progesterona es muy baja en ese momento.

Aunque las ratas hembra preñadas no se harán cargo inmediatamente de las crías que se les den durante la gestación, lo harán tan pronto como nazcan sus propias crías. Las hormonas que influyen en el interés de un roedor hembra por su camada son las que están presentes un poco antes del parto. En la Figura 10.20 se muestra el nivel de las tres hormonas que se han relacionado con la conducta maternal: la progesterona, el estradiol y la **prolactina.** Obsérvese que justo antes del parto el nivel de estradiol comienza a aumentar, en ese momento el nivel de progesterona desciende espectacularmente y, a continuación, se produce un marcado aumento de la prolactina, hormona producida por la adenohipófisis y que se encarga de la producción de la leche (véase la ***Figura 10.20***). Si reproducimos dicha secuencia administrando progesterona, estradiol y prolactina a ratas hembra vírgenes ovariectomizadas, observaremos que se reduce considerablemente el tiempo necesario para sensibilizar su conducta maternal (Bridges, 1985).

Como vimos en el apartado anterior, en la formación de vínculos de pareja participan la vasopresina y la oxitocina. Pero, al menos en algunas especies, la oxitocina también parece participar en la formación de vínculos entre la madre y su prole. En ratas, la administración de oxitocina facilita que se establezca la conducta maternal (Insel, 1997). Van Leengoed, Kerker y Swanson (1987) inyectaron un antagonista de la oxitocina en los ventrículos cerebrales de ratas en cuanto comenzaron a parir. Los investigadores sacaron a las crías de las jaulas en el momento en que nacieron, y cuando se devolvieron las crías a sus madres 40 minutos más tarde, las madres las ignoraron. Ratas de un grupo control a quienes se les había dado un placebo comenzaron a cuidar a sus crías tan pronto se las devolvieron.

Control neural de la conducta maternal

El área preóptica medial, la región del prosencéfalo que juega el papel más decisivo en la conducta sexual masculina, parece jugar un papel similar en la conducta maternal. Numan (1974) encontró que las lesiones del APM alteraban tanto la construcción del nido como el

prolactina Hormona segregada por la adenohipófisis, necesaria para la producción de leche. También facilita la conducta maternal.

booksmedicos.org

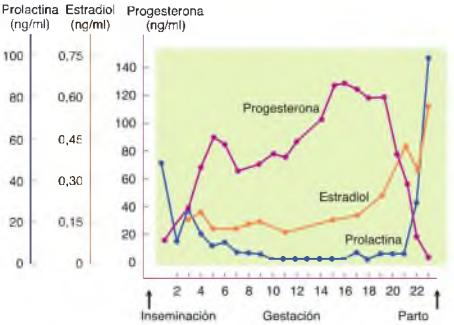


FIGURA 10.20 Hormonas en ratas gestantes

Niveles sanguíneos de progesterona, estradiol y prolactina en ratas gestantes.

(Tomado de Rosenblatt, J. S., Siegel, H. I., and Mayer, A. D. *Advances in the Study of Behavior*, 1979, 10, 225-310. Reproducido con autorización.)

cuidado de las crías: las madres sencillamente ignoraban a su camada. Sin embargo, la conducta sexual femenina no resultaba afectada por estas lesiones. Del Cerro y cols. (1995) hallaron que la actividad metabólica del APM, estimada mediante autorradiografía con 2-DG, aumentaba inmediatamente después del parto. También observaron que las hembras vírgenes cuya conducta maternal se había sensibilizado por haber estado expuestas a las crías mostraban un aumento de actividad en el APM. Así pues, los estímulos que facilitan el cuidado de las crías activan el APM.

Al parecer, la prolactina ejerce su efecto estimulante de la conducta maternal actuando sobre receptores localizados en el área preóptica medial. Bridges y cols. (1997, 2001) hallaron que una infusión de prolactina en el APM de ratas hembra vírgenes que habían sido sensibilizadas con estradiol y progesterona estimulaba la conducta maternal, mientras que una infusión en el APM de un antagonista de la prolactina retrasaba el inicio de dicha conducta.

El olfato juega un importante papel en la sensibilización de la conducta maternal en las ratas. Una rata hembra virgen normalmente no se aproxima a una cría de rata. De hecho, cuando se encuentra con una se retira de ella como si el olor de la cría le repeliera. Fleming y Rosenblatt (1974) confirmaron que esta conducta de evitación se basa, en efecto, en el olor. Rociaron la mucosa olfativa de ratas hembra vírgenes con sulfato de zinc, lo que eliminó temporalmente la sensibilidad olfativa. El tratamiento eliminó la aversión natural de los animales a las crías y empezaron a cuidarlas antes de que lo hicieran las ratas del grupo control. De modo que la sensibilización implica superar una aversión natural al olor de las crías.

Pero la sensibilización de la conducta maternal implica algo más que superar una aversión a las crías: implica un proceso fisiológico en la hembra que hace que las crías y su olor le atraigan. En el último día de su gestación, una rata hembra que porta su primera camada pasa más tiempo alrededor de un nido en el que ha habido crías de rata (Kinsley y Bridges, 1990). Por su parte, Lee, Clancy y Fleming (2000) hallaron que las ratas hembra en periodo de posparto, pero no las ratas en periodo de gestación, llegaban a aprender a presionar una palanca para conseguir crías.

Numan (2007) ha revisado las investigaciones de su laboratorio que han trazado las vías neurales que median dos tipos de sensibilización a las crías: inhibición de los circuitos responsables de la aversión al olor de las crías y activación de los circuitos responsables de cuidarlas. El resultado fue que el APM interviene en ambos tipos de sensibilización. En primer lugar, consideremos la respuesta de aversión de las ratas hembra vírgenes ante el olor de las crías. Como vimos anteriormente en este capítulo, el sistema olfativo aporta *input* a la amígdala medial, la cual juega un papel importante en la conducta sexual. Las lesiones de la amígdala medial suprimen la aversión de las ratas hembra vírgenes a las crías, al igual que lo hace el tratamiento con sulfato de zinc, lo que indica que la amígdala medial participa mediando los efectos aversivos del olor de las crías. Algunas neuronas de la amígdala medial envían axones al hipotálamo anterior (HA), y este proyecta a la sustancia gris periacueductal (SGPA). Puesto que se ha demostrado que las conexiones entre el HA y la SGPA están implicadas en la conducta defensiva y en las respuestas de evitación, Numan (2007) sugiere que la función del APM en la

booksmedicos.org

habituación al olor de las crías puede ser inhibir la actividad del circuito HA → SGPA (véase la ***Figura 10.21***).

Los circuitos neurales del sistema responsable del cuidado de las crías son algo más complejos. Como hemos aprendido anteriormente cuando estudiamos la base neural de la conducta sexual masculina, el APM envía axones al mesencéfalo y a la región inferior del tronco encefálico. Numan y Numan (1997) hallaron que las neuronas del APM que se activan al realizar una conducta maternal proyectan sus axones al área tegmental ventral (ATV). A su vez, las neuronas dopaminérgicas del AVT envían axones al **núcleo** *accumbens* (NAC). Como veremos en los Capítulos 13 y 18, el sistema AVT → NAC está claramente implicado en la motivación y el refuerzo. Por ejemplo, este sistema se activa cuando se da comida a un animal hambriento, agua a un animal sediento, o se le da a un animal la oportunidad de tener una actividad sexual —o cuando una hembra sensibilizada o lactante encuentra crías—. De hecho, en un estudio de RMf con ratas (sí, sus diminutas cabezas se colocaron en un aparato especial de RMf) se encontró que regiones del cerebro que están implicadas en el refuerzo se activan cuando se presentan las crías a su madre (Ferris y cols., 2005). Las mismas regiones son activadas por reforzadores artificiales, como la cocaína. Sin embargo, la cocaína activa estas regiones solo en hembras vírgenes; las hembras lactantes mostraron, de hecho, una *reducción* de la activación en esa región cuando se les inyectó la droga. Para una hembra lactante, la presencia de crías llega a ser extremadamente reforzadora y la potencia de otros estímulos, que podrían distraerla de proporcionar cuidados maternales, parece hacerse más débil.

Numan y su equipo han demostrado que durante la conducta maternal se libera dopamina en el NAC, y que lesiones del NAC o una inyección de un antagonista de la dopamina en el NAC alteran la conducta maternal (Numan, 2007). Por último, axones que surgen del NAC proyectan a la región ventral del *pallidum* (globo pálido), una región de los núcleos basales implicada en el control de la motivación, y las inyecciones de muscimol en el *pallidum* ventral suprimen la conducta maternal. (El muscimol, un agonista del GABA, inhibe la actividad neural.) (Véase la ***Figura 10.22***.)

En un estudio con RMf, esta vez realizado con seres humanos, se encontró un aumento de actividad en las regiones del cerebro implicadas en el refuerzo y en las que contienen receptores de oxitocina y de vasopresina cuando las madres miraban fotografías de sus hijos. Las regiones relacionadas con emociones negativas, por ejemplo, la amígdala, mostraron un descenso de actividad (Bartels y Zeki, 2004). Sabemos que las madres (y, en esta cuestión, también los padres) establecen intensos vínculos con sus hijos, así que no debería sorprender que regiones implicadas en el refuerzo se activasen al ver sus caras.

Control neural de la conducta paternal

En la mayoría de las especies de mamíferos es la madre quien cuida de los recién nacidos y, por supuesto, quien los alimenta. Sin embargo, en algunas cuantas especies de roedores el macho comparte con la madre la tarea del cuidado de las crías, y el cerebro de estos padres cría-

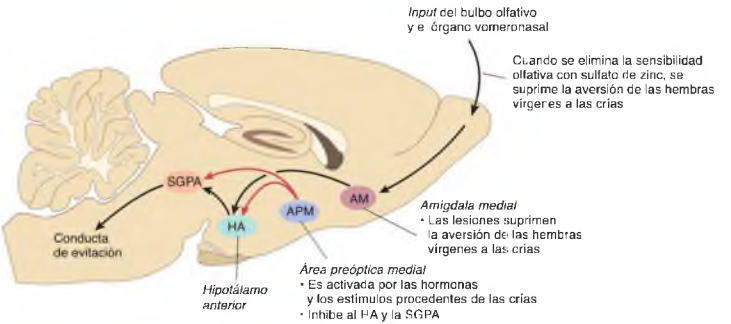


FIGURA 10.21 Habituación al efecto aversivo del olor de las crías

Según Numan (2007), el estado hormonal de una hembra en período de lactancia o la exposición prolongada de una hembra virgen a las crías activan el área preóptica medial, la cual inhibe al hipotálamo anterior (HA) y la sustancia gris periacueductal (SGPA).

booksmedicos.org

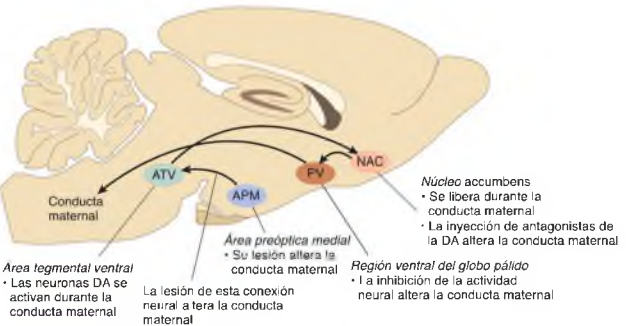


FIGURA 10.22 Circuitos neurales y conducta maternal

Circuitos neurales que, según Numan (2007), participan en el control de la conducta maternal de hembras en periodo de lactancia o de hembras vírgenes sensibilizadas a las crías. DA = dopamina.

dores muestra algunas diferencias interesantes respecto al de los padres no paternales de otras especies.

El lector recordará que los machos de los ratones de campo de la pampa, monógamos, forman vínculos de pareja con su hembra y ayudan a cuidar su camada, mientras que los machos de los ratones de campo de la pradera, polígamos, abandonan a la hembra tras el apareamiento. Como vimos, la liberación de vasopresina, inducida por el apareamiento, facilita este proceso. El tamaño del APM, que juega un papel primordial en la conducta maternal, muestra menor dimorfismo sexual en los ratones de campo monógamos que en los promiscuos (Shapiro y cols., 1991).

Kirkpatrick, Kim e Insel (1994) observaron que, cuando se exponía a ratones de la pampa macho a una cría, se activaban neuronas del APM. Además, las lesiones del APM provocan graves alteraciones de la conducta paternal del macho de las ratas y de otras especies de ratones de campo monógamos (Rosenblatt, Hazelwood y Poole, 1996; Sturgis y Bridges, 1997; Lee y Brown, 2007). Así pues, parece ser que el AMP juega un papel similar en el control de la conducta parental tanto en machos como en hembras.

Sabemos muy poco de los mecanismos encefálicos implicados en la conducta paternal humana, pero los datos científicos apuntan a que la prolactina y la oxitocina facilitan la dedicación del padre al cuidado del lactante. Fleming y cols. (2002) descubrieron que los padres con concentraciones sanguíneas de prolactina más elevadas referían sentimientos más fuertes de afinidad y activación al oír el llanto de sus hijos. Gordon y cols. (2010) encontraron que las concentraciones mayores de prolactina se asociaban a más conductas de juego explorador y manipulador de juguetes con sus hijos lactantes, y que una concentración más alta de oxitocina estaba relacionada con conductas emocionales sincrónicas y coordinadas entre padre e hijo.

RESUMEN INTERMEDIO

Conducta parental

Muchas especies tienen que cuidar de su prole. En la mayoría de los roedores, esta obligación recae sobre la madre, que tiene que construir un nido, parir a sus crías, limpiarlas, mantenerlas calientes, alimentarlas y recuperarlas si se las roba del nido. Tiene incluso que incucir la micción y la defecación de sus crías. Además, la ingesta materna de la orina recicla el agua, que con frecuencia es escasa.

Cuando se coloca a hembras vírgenes ante crías jóvenes, se estimula su conducta maternal en pocos días. Los estímulos que habitualmente inducen la conducta maternal son los provocados por las hormonas

booksmedicos.org

presentes durante la gestación y en torno o al momento del nacimiento. La inyección de progesterona, estradiol y pro actina, que reproduce la secuencia que ocurre durante la gestación, facilita la conducta maternal. Al parecer, las hormonas actúan en el área preóptica medial (APM). Las conexiones entre el APM y la amígdala medial son responsables de la supresión de los efectos aversivos del olor de las crías. Un circuito diferente, que comienza en el APM, está implicado en establecer los efectos reforzadores de las crías y en acrecentar la motivación para cuidarlas: es el circuito AMP → AVT → NAC → *pallidum* ventral. La oxitocina, que facilita la formación de vínculos de pareja en los roedores hembra, también está implicada en la formación de vínculos entre una madre y sus crías. En un estudio de RMf realizado con ratas se halló que se activaban los mecanismos del sistema cerebral de recompensa cuando se les mostraba a las madres sus crías. En mujeres que miran fotografías de sus niños se observa un aumento de la actividad cerebral en regiones cerebrales similares.

La conducta paternal es relativamente poco frecuente en las especies de mamíferos, pero las investigaciones indican que el dimorfismo sexual del APM es menos pronunciado en el macho de los ratones de campo de las especies monógamas que en las especies promiscuas. La lesión del APM suprime la conducta paternal de las ratas macho. Algunos aspectos del cuidado parental podrían estar relacionados con las concentraciones sanguíneas de prolactina y oxitocina en los padres humanos.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Como el lector acaba de ver, la lesión del área preóptica medial altera tanto la conducta sexual masculina como la conducta maternal. Por lo tanto, el APM lleva a cabo algunas funciones necesarias para ambas conductas. ¿Piensa usted que las funciones son las mismas para los dos tipos de conducta o piensa que están implicadas diferentes funciones? Si piensa que la primera de las posibilidades es la cierta, ¿cuáles podrían ser esas funciones? ¿Podría decir algunas características comunes de la conducta sexual masculina y la conducta maternal?

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

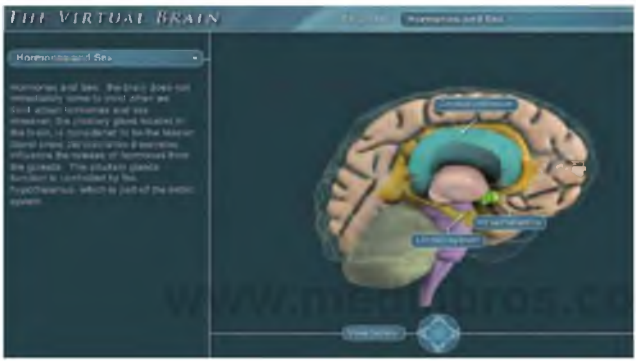
1. Describa el desarrollo sexual de los mamíferos y explique los factores que lo controlan.
2. Explique el control hormonal del ciclo reproductivo femenino y de la conducta sexual femenina y masculina.
3. Describa la función de las feromonas en la conducta reproductora y sexual.
4. Explique los efectos activadores de las hormonas gonadales sobre la conducta sexual de mujeres y hombres.
5. Explique las variables fisiológicas que influyen en la orientación e identidad sexual de hombres y mujeres.
6. Plantee el control neuronal de la conducta sexual masculina.
7. Explique el control neuronal de la conducta sexual femenina y la formación de vínculos de pareja.
8. Describa la conducta maternal de los roedores, incluyendo cómo se desencadena y mantiene, y explique los mecanismos hormonales y neuronales que controlan la conducta maternal y el control neuronal de la conducta paternal.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ HORMONAS Y SEXO

En a regulación y expresión de la conducta reproductora intervienen muchas regiones encefálicas. El módulo **Hormonas y sexo** del encéfalo virtual le ayudará a observar algunas de las múltiples regiones encefálicas implicadas en la regulación de la conducta reproductora.



booksmedicos.org

capítulo 11

Emoción

Sumario

- **Las emociones como pautas de respuesta**
  - Miedo
  - Ira, agresión y control de impulsos
  - Control hormonal de la conducta agresiva
  - ***Resumen intermedio***
- **Comunicación de las emociones**
  - Expresión facial de las emociones: respuestas innatas
  - Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento
  - Base neural de la comunicación de las emociones: expresión
  - ***Resumen intermedio***
- **Sentimientos de emoción**
  - La teoría de James-Lange
  - Retroalimentación de las expresiones emocionales
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Hace unos años, mientras disfrutaba de un periodo sabático, un colega se pasó por mi despacho y me preguntó si me gustaría ver a un paciente interesante. El paciente era un hombre de 72 años; había sufrido un extenso accidente cerebrovascular en el hemisferio derecho que le había paralizado a parte izquierda del cuerpo.

El Sr. V. estaba sentado en una silla de ruedas equipada con una amplia repisa sobre la que descansaba su brazo derecho; su brazo izquierdo estaba inmovilizado en un cabestrillo, para mantenerlo apartado. Nos saludó cortésmente, incluso con cierto formalismo, articulando cuidadosamente las palabras con un acento un tanto europeo.

Parecía inteligente, y esta impresión se confirmó cuando le efectuamos algunas pruebas de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos. Su cociente de inteligencia verbal estaba en el rango del 5 % superior de la población. El hecho de que el inglés no fuera su lengua materna hacía que su puntuación fuera más notoria si cabe.

E aspecto más interesante de la conducta del Sr. V. después de su apoplejía era la falta de reacción ante sus síntomas. Una vez que hubo terminado las pruebas de evaluación, le pedimos que nos contara algo acerca de sí mismo y de su estilo de vida. Por ejemplo, cuál era su pasatiempo favorito.

«Me gusta pasear», dijo. «Paseo al menos 2 horas cada día por la ciudad, pero la mayor parte del tiempo paseo por el monte. Tengo mapas de la mayoría de los parques nacionales del Estado en las paredes del estudio y señalo todas las rutas que he hecho. Creo que en unos 6 meses habré recorrido todas las rutas que son lo suficientemente cortas como para hacerlas en un día.»

«¿Va usted a terminar de recorrer las que le quedan en los próximos 6 meses?», le preguntó el doctor W.

«¡Sí, y entonces volveré a hacerlo otra vez!», contestó.

«Sr. V., ¿tiene usted algún problema?», le preguntó el doctor W.

«¿Problema?, ¿qué quiere decir?»

«Me refiero a alguna dificultad física.»

«No.» El Sr. V. le miró algo confundido.

«Bueno, ¿en qué está usted sentado?»

El Sr. V. le dirigió una mirada que parecía indicar que consideraba la pregunta bastante estúpida —o quizás insultante—. «En una silla de ruedas, está claro», contestó.

«¿Por qué está en una silla de ruedas?»

En ese momento, el Sr. V. parecía ya francamente exasperado: era evidente que no le gustaba contestar preguntas tontas. «¡Porque mi pierna izquierda está paralizada!», espetó.

Obviamente, el Sr. V. sabía cuál era su problema, pero no podía comprender sus implicaciones. Podía reconocer verbalmente su discapacidad, pero no alcanzaba a comprender su trascendencia. Por ello, aceptaba sin dificultad el hecho de estar confinado en una silla de ruedas. Las implicaciones de esta discapacidad no le afectaban emocionalmente ni contaba con ellas en sus planes.

La palabra *emoción* hace referencia a reacciones positivas o negativas ante situaciones concretas. No existe la emoción neutra. Por ejemplo, ser tratados injustamente nos enfada, ver a alguien sufriendo nos entristece, y estar con un ser querido hace que nos sintamos felices. Las emociones consisten en patrones de cambios fisiológicos y conductas acompañantes, o como mínimo el impulso de llevar a cabo esas conductas. Estas respuestas se acompañan de sentimientos. De hecho, la mayoría de nosotros utilizamos la palabra *emoción* para referirnos a los sentimientos, no a las conductas. Pero es esta conducta, y no la experiencia personal, la que tiene consecuencias para la supervivencia y la reproducción. Por lo tanto, son los objetivos útiles de las conductas emocionales lo que ha guiado la evolución de nuestro cerebro.

Este capítulo se divide en tres apartados principales. En el primero, se consideran las pautas de respuesta comportamentales y fisiológicas que constituyen las emociones negativas de miedo y de ira. En él se describe la naturaleza de estas pautas de respuesta, su control neural y hormonal, así como la función de las emociones en los juicios morales y en la conducta social. En el segundo apartado se describe la comunicación de las emociones —su expresión y reconocimiento—. En el tercero se analiza la naturaleza de los sentimientos que acompañan a las emociones.

Las emociones como pautas de respuesta

Una respuesta emocional incluye tres tipos de componentes: comportamentales, neurovegetativos (autónomos o del sistema nervioso autónomo —SNA—) y hormonales. El componente *comportamental* está integrado por los movimientos musculares apropiados a la

booksmedicos.org

situación que los provoca. Por ejemplo, un perro que está defendiendo su territorio frente a un intruso en primer lugar adopta una postura agresiva, gruñe y muestra los dientes; si el intruso no se va, el perro corre hacia él y lo ataca. Las respuestas *neurovegetativas* facilitan las conductas y aportan una rápida movilización de la energía necesaria para realizar movimientos enérgicos. En este ejemplo, la actividad de la división simpática del SNA aumenta, mientras que la de la división parasimpática disminuye. Como consecuencia, la frecuencia cardíaca del perro aumenta y los cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos desvían la circulación de la sangre de los órganos digestivos hacia los músculos. Las respuestas *hormonales* refuerzan las respuestas neurovegetativas. Las hormonas segregadas por la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) aumentan el flujo sanguíneo hacia los músculos y hacen que los nutrientes almacenados en los músculos se conviertan en glucosa. Además, la corteza suprarrenal segrega hormonas esteroideas, que también contribuyen a que los músculos puedan disponer de glucosa.

En este apartado se exponen las investigaciones sobre el control de las conductas emocionales manifiestas y de las respuestas neurovegetativas y hormonales que las acompañan. Las conductas específicas que sirven para comunicar estados emocionales a otros animales, como los gestos amenazantes que preceden a un ataque real, y las sonrisas o el gesto de fruncir el ceño, utilizados por los seres humanos, se discuten en el segundo apartado del capítulo. Como se verá, se analizan más las emociones negativas que las positivas, ya que la mayoría de las investigaciones sobre la fisiología de las emociones se han limitado a estudiar el miedo y la ira —emociones asociadas a situaciones en las que tenemos que defendernos a nosotros mismos o a nuestros seres queridos—. La fisiología de las conductas asociadas con emociones positivas —como las que tienen que ver con hacer el amor, cuidar a los hijos o disfrutar de una buena comida o de un vaso de agua fría (o una bebida alcohólica)— se describe en otros capítulos, pero no en el contexto específico de las emociones. Y en el Capítulo 18 se examinan las consecuencias de situaciones que provocan emociones negativas: el estrés.

Miedo

Como hemos visto, las respuestas emocionales constan de componentes comportamentales, neurovegetativos y hormonales, componentes que están controlados por sistemas neurales independientes. Parece ser que la amígdala controla la *integración* de los componentes del miedo.

INVESTIGACIONES CON ANIMALES DE LABORATORIO

La amígdala desempeña un papel destacado en las reacciones fisiológicas y comportamentales ante objetos y situaciones que tienen un significado biológico, como los que nos avisan de dolor u otras consecuencias desagradables, o nos indican la presencia de comida, agua, sal, posibles parejas o rivales, o niños necesitados de atención. Investigadores de varios laboratorios distintos han demostrado que en varios núcleos de la amígdala hay neuronas que se activan cuando se presentan estímulos emocionalmente importantes. Por ejemplo, estas neuronas se activan ante estímulos como ver un dispositivo con el que se ha introducido en la boca de un animal o bien una solución dulce o bien una de sabor desagradable, las vocalizaciones de otro animal, el sonido de una puerta del laboratorio que se abre, el olor a humo o la visión del rostro de otro animal (O'Keefe y Bouma, 1969; Jacobs y McGinty; 1972; Rolls, 1982; Leonard y cols., 1985). Como vimos en el Capítulo 10, la amígdala media los efectos de los estímulos olfativos en la fisiología y en la conducta reproductora. En este apartado se describen las investigaciones sobre la función de la amígdala en la organización de respuestas emocionales producidas por estímulos aversivos.

La amígdala (o, para ser más precisos, el *complejo amigdalino*) se localiza en los lóbulos temporales. Se compone de varios grupos de núcleos, cada uno de ellos con diferentes aferencias y eferencias y con diferentes funciones (Amaral y cols., 1992; Pitkänen, Savander y LeDoux, 1997; Stefanacci y Amaral, 2000). Se ha subdividido la amígdala en aproximadamente 12 regiones, cada una de las cuales incluye varias subregiones. Sin embargo, solo nos ocuparemos de tres regiones principales: el *núcleo lateral*, el *basal* y el *central*.

El **núcleo lateral (LA)** recibe información de todas las regiones de la neocorteza, incluyendo la corteza prefrontal ventromedial, el tálamo y la formación hipocámpica, y envía información al **núcleo basal (B)** y a otras partes del cerebro, incluyendo el estriado ventral (una región implicada en mediar los efectos de los estímulos reforzadores en el aprendizaje) y el núcleo dorsomedial del tálamo, que proyecta a la corteza prefrontal. Los núcleos LA y B envían información a la corteza prefrontal ventromedial y al **núcleo central (CE)**, que, a su vez, proyecta a las regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo que se encargan de la expresión de los distintos componentes de la respuesta emocional. Como veremos, la activación del núcleo

▷ **núcleo lateral (LA)** Núcleo de la amígdala que recibe información sensoria desde la neocorteza, el tálamo y el hipocampo, y envía proyecciones a los núcleos basal, basal accesorio y central de la amígdala.
▷ **núcleo basal (B)** Núcleo de la amígdala que recibe información del núcleo lateral y envía proyecciones a la corteza prefrontal ventromedial y el núcleo central.
▷ **núcleo central (CE)** Región de la amígdala que recibe información desde los núcleos basal, lateral y basal accesorio, y envía proyecciones a una amplia serie de regiones cerebrales. Participa en las respuestas emocionales.

booksmedicos.org

central induce una serie de respuestas emocionales: comportamentales, neurovegetativas y hormonales (véase la ***Figura 11.1***).

El núcleo central de la amígdala es la región más importante del cerebro para la expresión de respuestas emocionales provocadas por estímulos aversivos. Cuando se presentan estímulos amenazantes, las neuronas del núcleo central se activan (Pascoe y Kapp, 1985; Campeau y cols., 1991). La lesión del núcleo central (o de los núcleos que le proporcionan información sensitiva) reduce o suprime un amplio rango de conductas emocionales y respuestas fisiológicas: una vez destruido, los animales ya no manifiestan signos de miedo cuando se les sitúa ante estímulos que se habían emparejado con sucesos aversivos. También se muestran más dóciles cuando son manipulados por seres humanos, su nivel en sangre de hormonas relacionadas con el estrés es más bajo y son menos propensos a padecer úlceras u otros tipos de enfermedades provocadas por el estrés (Coover, Murison y Jellestad, 1992; Davis, 1992; Le Doux, 1992). Los monos normales muestran signos de miedo cuando ven una serpiente, no así los monos con lesión de la amígdala (Amaral, 2003). Por el contrario, cuando se activa la amígdala central mediante estimulación eléctrica o inyectando un aminoácido excitador, el animal presenta signos comportamentales y fisiológicos de miedo y agitación (Davis, 1992), y la estimulación a largo plazo del núcleo central produce enfermedades inducidas por estrés, como úlceras gástricas (Henke, 1982). Estas observaciones sugieren que las respuestas endocrinas y neurovegetativas controladas por el núcleo central figuran entre las responsables de los efectos nocivos del estrés prolongado, que se analizan en el Capítulo 18. En vez de describir las regiones a las que proyecta la amígdala y las respuestas que controlan esas regiones, remitimos al lector a la Figura 11.2, donde se resume esta información (véase la ***Figura 11.2***).

Unos cuantos estímulos activan automáticamente el núcleo central de la amígdala y provocan reacciones de miedo (p. ej., ruidos fuertes inesperados, la aproximación de un animal de gran tamaño, las alturas o —en algunas especies— determinados colores y sonidos). Sin embargo, lo más importante es la capacidad de *aprender*

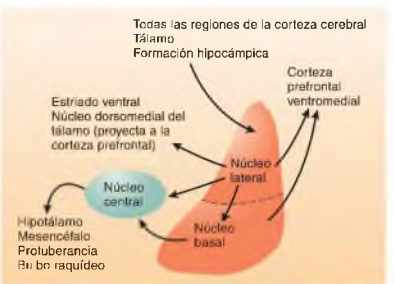


FIGURA 11.1 La amígdala

Esta figura muestra un diagrama muy simplificado de las principales divisiones y conexiones neurales de la amígdala que intervienen en la emoción.

FIGURA 11.2 Salidas del núcleo central de la amígdala

Se muestran algunas de las regiones cerebrales importantes que reciben aferencias del núcleo central de la amígdala y las respuestas emocionales que controlan estas regiones.

(Adaptado de Davis, M., Trends in Pharmacological Sciences, 1992, 13, 35-41.)

booksmedicos.org

que una determinada situación es peligrosa o amenazante. Una vez que se ha producido el aprendizaje, el estímulo o la situación evocarán miedo: la frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentarán, los músculos se tensarán, las glándulas suprarrenales segregarán adrenalina y el animal procederá con cautela, estando alerta y preparado para responder.

El tipo más básico de aprendizaje emocional es la **respuesta emocional condicionada,** la cual es desencadenada por un estímulo neutro que se ha emparejado con un estímulo que suscita una reacción emocional. El término *condicionado* se refiere al proceso de *condicionamiento clásico,* que se describe más detalladamente en el Capítulo 13. En pocas palabras, el condicionamiento clásico ocurre cuando a un estímulo neutro le sigue con regularidad otro estímulo que provoca de forma automática una respuesta. Por ejemplo, si un perro escucha regularmente un timbre justo antes de recibir algo de alimento que le haga salivar, comenzará a salivar tan pronto como escuche el timbre. (Probablemente ya sabrá que este fenómeno fue descubierto por Iván Pavlov.)

Varios laboratorios han investigado la función de la amígdala en la instauración de las respuestas emocionales condicionadas clásicamente. Por ejemplo, es posible obtener estas respuestas en ratas presentándoles un estímulo auditivo (tono) seguido de una descarga eléctrica breve aplicada a los pies a través del suelo que pisa el animal (véase la ***Figura 11.3***). La descarga eléctrica produce por sí misma una respuesta emocional *incondicionada:* el animal salta, su frecuencia cardíaca y su presión arterial aumentan, su respiración se hace más rápida y sus glándulas suprarrenales segregan catecolaminas y hormonas esteroideas relacionadas con el estrés. El condicionamiento clásico se establece normalmente con unas cuantas aplicaciones de la descarga emparejadas con el tono.

Al día siguiente, si se presenta únicamente el tono (sin seguirse de la descarga) los registros fisiológicos mostrarán las mismas respuestas fisiológicas que los animales producían cuando se les aplicaba la descarga en el entrenamiento. Además, presentarán un freno conductual, respuesta defensiva típica de especie denominada *congelación.* En otras palabras, los animales actúan como si estuvieran esperando recibir una descarga. El tono se convierte en el *estímulo condicionado (EC)* que provoca la congelación, una *respuesta condicionada (RC).*

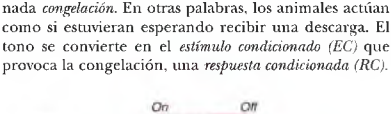


FIGURA 11.3 Procedimiento utilizado para provocar respuestas condicionadas emocionales

Las investigaciones indican que los cambios físicos responsables del condicionamiento clásico de una respuesta emocional condicionada tienen lugar en el núcleo lateral de la amígdala (Paré, Quirk y LeDoux, 2004). Las neuronas del núcleo lateral se comunican con las del núcleo central, que, a su vez, lo hacen con las regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo responsables de los componentes comportamentales, neurovegetativos y hormonales de una respuesta emocional condicionada. Estudios más recientes indican que los circuitos neuronales responsables del proceso del condicionamiento clásico son realmente más complejos que eso (Ciocchi y cols., 2010; Haubensak y cols., 2010; Duvarci, Popa y Paré, 2011), pero aplazaremos los detalles del proceso hasta el Capítulo 13, que se ocupa de la fisiología del aprendizaje y la memoria.

Los mecanismos neuronales responsables de las respuestas emocionales clásicamente condicionadas evolucionaron porque están implicados en la supervivencia, al aumentar la probabilidad de que el animal evite situaciones peligrosas, como lugares donde tuvieron lugar sucesos aversivos. En el laboratorio, si se presenta solo el EC (tono) repetidas veces, la RC (respuesta emocional) previamente establecida acaba por desaparecer: se *extingue.* Después de todo, la utilidad de una respuesta emocional condicionada es preparar al animal a confrontar (o incluso mejor, evitar) un estímulo aversivo. Si el EC aparece repetidamente, pero no se sigue del estímulo aversivo, es mejor que la respuesta emocional (por sí misma alteradora y desagradable) desaparezca. Y eso es exactamente lo que sucede.

Los estudios conductuales han mostrado que extinción no es lo mismo que olvido. Más bien, el animal aprende que el EC ya no está seguido del estímulo aversivo y, a resultas de este aprendizaje, se inhibe la expresión de la RC; no se borra el recuerdo de la asociación entre EC y estímulo aversivo. De esta inhibición se encarga la **corteza prefrontal ventromedial (CPFvm).** Varios estudios aportan indicios a favor de esta conclusión (Amano, Unal y Paré, 2010; Sotres-Bayon y Quirk, 2010). Por ejemplo, las lesiones de la CPFvm alteran la extinción, la estimulación de esta región inhibe las respuestas emocionales condicionadas y el entrenamiento en extinción activa las neuronas de esa región. Además de ser esencial en la

respuesta emocional condicionada Respuesta condicionada mediante condicionamiento clásico que ocurre cuando un estímulo neutro se sigue de un estímulo aversivo. Normalmente incluye componentes neurovegetativos, comportamentales y endocrinos, como cambios de la frecuencia cardíaca, paralización y secreción de hormonas relacionadas con el estrés.

corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) Región de la corteza prefrontal en la base de los lóbulos frontales anteriores, adyacente a la línea media.

booksmedicos.org

extinción de las respuestas emocionales condicionadas, la CPFvm modula la expresión del miedo en distintas circunstancias. Según la situación, una subregión de la corteza prefrontal puede activarse y suprimir una respuesta condicionada de miedo, mientras que otra subregión se activaría y promovería esa respuesta.

INVESTIGACIONES CON SERES HUMANOS

Los seres humanos también adquirimos respuestas emocionales condicionadas. Veamos un ejemplo específico, si bien algo simulado. Supongamos que usted va a ayudar a un amigo a preparar una comida y busca una batidora para mezclar algo de masa para un pastel. Pero antes de que pueda conectar la batidora, el aparato hace un chisporroteo y le da un doloroso calambrazo. Su primera respuesta sería un reflejo defensivo: usted soltaría la batidora, lo que pondría fin al calambre. Esta respuesta es *específica:* su finalidad es eliminar el estímulo doloroso. Además, el estímulo doloroso induciría respuestas *no específicas* controladas por el sistema neurovegetativo: la pupila de sus ojos se dilataría, su frecuencia cardíaca y su presión arterial aumentarían, respiraría más rápido, etc. El estímulo doloroso desencadenaría, asimismo, la secreción de ciertas hormonas relacionadas con el estrés, otra respuesta no específica.

Supongamos que poco después vuelve a visitar a su amigo y una vez más decide hacer un pastel. Su amigo le dice que la batidora es totalmente segura: se ha reparado. Solo con ver la batidora y pensar en asirla se pone un poco nervioso, pero confía en lo que le ha dicho su amigo y lo hace. Justo en ese momento, la batidora chisporrotea como cuando recibió la descarga eléctrica. ¿Cuál sería su respuesta? Casi con seguridad, volvería a soltar la batidora, incluso sin haber recibido una descarga. Y sus pupilas se dilatarían, su frecuencia cardíaca y su presión arterial aumentarían, y sus glándulas endocrinas segregarían ciertas hormonas relacionadas con el estrés. En otras palabras, el chisporroteo provocaría una respuesta emocional condicionada.

Los datos indican que la amígdala interviene en las respuestas emocionales de los seres humanos. En uno de los primeros estudios realizados se observaron las reacciones de personas a quienes se estaba evaluando para la extirpación quirúrgica de una parte del cerebro como tratamiento de un trastorno convulsivo epiléptico grave. Estos estudios encontraron que la estimulación de ciertas zonas del cerebro (p. ej., el hipotálamo) producía respuestas neurovegetativas que a menudo se asocian con miedo y ansiedad, pero que solo cuando se estimulaba la amígdala las personas decían también que realmente *sentían* miedo (White, 1940; Halgren y cols., 1978; Gloor y cols., 1982).

Asimismo, muchos estudios han demostrado que las lesiones de la amígdala disminuyen las respuestas emocionales de las personas. Por ejemplo, Bechara y cols. (1995) y LaBar y cols. (1995) hallaron que las personas con lesiones de la amígdala tienen dificultades para adquirir respuestas emocionales condicionadas, al igual que sucede con las ratas.

La mayoría de los miedos de los seres humanos probablemente se adquieren por transmisión social, no por una experiencia directa con un estímulo doloroso (Olsson, Nearing y Phelps, 2007). Por ejemplo, un niño no tiene que ser atacado por un perro para llegar a tener miedo de los perros: puede adquirir este miedo al ver que otra persona es atacada o (más frecuentemente) al observar en otra persona signos de temor cuando se encuentra con un perro. Las personas también podemos adquirir respuestas condicionadas de miedo a través de la instrucción. Por ejemplo, imaginemos que se dice a alguien (y se lo cree) que, si se enciende una luz de aviso en el panel de control, debe salir inmediatamente de la habitación porque la luz está conectada a un sensor que detecta vapores tóxicos. Si la luz se enciende, la persona saldrá de la habitación, y probablemente también experimentará una respuesta de miedo en ese momento.

Hemos visto que los estudios con animales de laboratorio indican que la CPFvm juega un papel decisivo en la extinción de una respuesta emocional condicionada. Esto sucede también en los seres humanos. Phelps y cols. (2004) establecieron directamente una respuesta emocional condicionada en seres humanos emparejando la aparición de un estímulo visual con descargas eléctricas en la muñeca y extinguiendo después la respuesta al presentar los cuadrados solos, sin que se acompañaran de una descarga. Como puede verse en la Figura 11.4, el aumento de actividad en la corteza prefrontal medial se relacionó con la extinción de la respuesta condicionada (véase la ***Figura 11.4***).

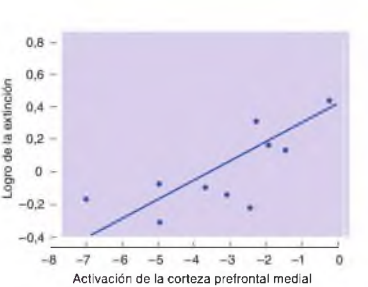


FIGURA 11.4 Control de la extinción
Este gráfico muestra la correlación entre la activación de la corteza prefrontal medial y el establecimiento de la extinción.
(Basado en datos de Phelps et al., 2004.)

booksmedicos.org

Las lesiones de la amígdala también interfieren en los efectos de las emociones sobre la memoria. Habitualmente, cuando las personas se enfrentan a un acontecimiento que produce una intensa respuesta emocional, es más probable que recuerden dichos acontecimientos. Cahill y cols. (1995) estudiaron a un paciente con degeneración bilateral de la amígdala. Los investigadores narraron una historia sobre un niño pequeño que iba con su madre a visitar al padre en su trabajo, y para ello mostraron una serie de diapositivas. En una parte de la historia, el niño resultaba herido en un accidente de tráfico y unas diapositivas horribles mostraban sus heridas. Cuando esta sesión de diapositivas se presentó a sujetos normales, estos recordaron más detalles de la parte de la historia cargada de emoción. Sin embargo, un paciente con lesión de la amígdala no presentó dicho aumento de recuerdos. En otro estudio (Mori y cols., 1992), los investigadores preguntaron a pacientes con enfermedad de Alzheimer quiénes habían sido testigos del devastador terremoto que asoló Kobe, en Japón, en 1995. Encontraron que los recuerdos de este acontecimiento estremecedor se relacionaban inversamente con el daño de la amígdala: cuanto más degenerada estaba la amígdala de un paciente, menor era la probabilidad de que este recordara el terremoto.

Como se vio en el Capítulo 7, la paciente I. R., una mujer que había sufrido una lesión en la corteza auditiva de asociación, no podía percibir ni producir los aspectos melódicos o rítmicos de la música (Peretz y cols., 2001). Ni siquiera podía indicar la diferencia entre música armónica (agradable) y música inarmónica (desagradable). No obstante, aún podía reconocer el estado de ánimo al que conduce la música. Gosselyn y cols. (2005) hallaron que los pacientes con una lesión de la amígdala presentaban los síntomas opuestos: no tenían problemas con la percepción musical, pero no podían reconocer la música atemorizante, aunque aún podían reconocer la música alegre y la triste. Así pues, las lesiones de la amígdala afectan al reconocimiento de un estilo musical que normalmente se asocia con miedo.

Ira, agresión y control de impulsos

La mayoría de las especies animales manifiestan conductas agresivas que implican gestos de amenaza o ataques dirigidos hacia otro animal. Las conductas agresivas son típicas de la especie; es decir, los patrones de movimientos (p. ej., posturas, mordiscos, golpes y siseos) están organizados por circuitos neurales cuyo desarrollo en gran parte viene programado por los genes del animal. Muchas conductas agresivas se relacionan con la reproducción: por ejemplo, las conductas agresivas que permiten conseguir pareja, defender el territorio necesario para atraer a la pareja o proporcionar un lugar donde construir el nido, o proteger a las crías de los intrusos, pueden considerarse todas ellas conductas reproductoras. Otras conductas agresivas se relacionan con la defensa propia, como las que presenta un animal amenazado por un depredador o por un intruso de su misma especie.

Las conductas agresivas pueden manifestarse por ataques reales o implicar solo **conductas de amenaza,** que se componen de posturas o gestos que advierten al adversario de que abandone o será el blanco de un ataque. El animal amenazado puede mostrar **conductas defensivas** —conductas de amenaza o ataques contra el animal que le está amenazando— o puede mostrar **conductas de sumisión** —conductas que indican que acepta la derrota y no desafiará al otro animal— En un hábitat natural, la mayoría de los animales presentan muchas más conductas de amenaza que de ataque. Las conductas amenazantes son útiles para reforzar la jerarquía social en grupos de animales organizados o para mantener a los intrusos alejados del territorio de un animal, y tienen la ventaja de que no implican una pelea real que puede herir a uno o a ambos combatientes.

La **depredación** es el ataque de un miembro de una especie a otro de otra, por lo general debido a que este último le sirve de alimento al primero. Cuando un animal ataca a un miembro de su misma especie o se defiende de un ataque se muestra extremadamente alertado y excitado, y la actividad de la división simpática de su sistema neurovegetativo es alta. En cambio, el ataque de un depredador es mucho más «a sangre fría»: en general, es eficaz y no se acompaña de una activación simpática elevada. Un depredador no está furioso con su presa, atacarla es simplemente el medio de conseguir un fin.

INVESTIGACIONES CON ANIMALES DE LABORATORIO

Control neural de la conducta agresiva. El control neural de la conducta agresiva es jerárquico. Es decir, los movimientos musculares determinados que realiza un animal para el ataque o la defensa de sí mismo están programados por circuitos neurales del tronco del encéfalo. El que un animal ataque depende de muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos del

▷**conducta de amenaza** Conducta típica de especie estereotipada que previene a otro animal de que puede ser atacado si no huye o muestra una conducta de sumisión.
▷**conducta defensiva** Conducta típica de especie mediante la que un animal se defiende de la amenaza de otro.
▷**conducta de sumisión** Conducta estereotipada que muestra un animal como respuesta a una conducta de amenaza de otro. Sirve para evitar un ataque.
▷**depredación** Ataque de un animal dirigido a un individuo de otra especie, de la que normalmente se alimenta el animal que ataca.

booksmedicos.org

medio ambiente que lo provocan y la experiencia previa del animal. Al parecer, la actividad de los circuitos del tronco del encéfalo está controlada por el hipotálamo y la amígdala, que también influyen en muchas otras conductas típicas de especie. Y, por supuesto, la actividad del sistema límbico está controlada por sistemas perceptivos que detectan el estado del entorno, incluyendo la presencia de otros animales.

Una serie de trabajos llevados a cabo por Shaikh, Siegel y colaboradores (revisados por Gregg y Siegel, 2001) investigaron los circuitos neurales implicados en la conducta defensiva y depredadora en gatos. Los investigadores colocaron electrodos en diversas regiones del cerebro y observaron los efectos de la estimulación eléctrica en esas regiones en la conducta del animal. En algunos casos, los electrodos eran cánulas de acero inoxidable revestidas de un material aislante excepto en la punta. Estos dispositivos (denominados *electrodos de cánula*) pueden utilizarse para infundir sustancias químicas en el cerebro, así como para estimularlo. Encontraron que la conducta defensiva y la depredadora pueden provocarse estimulando distintas partes de la SGPA, y que el hipotálamo y la amígdala influyen en estas conductas mediante conexiones excitadoras e inhibidoras con la SGPA. Hallaron que las tres regiones principales de la amígdala y dos regiones del hipotálamo influyen en la furia defensiva y la depredación, conductas que al parecer están organizadas por la SGPA. (Estudiaron la depredación presentando a los gatos ratas anestesiadas, de manera que estas no sufrieran.) Todavía no se ha verificado la existencia de una posible conexión entre el hipotálamo lateral y la SGPA ventral. En vez de enumerar las conexiones y sus efectos, remitimos al lector a la ***Figura 11.5***.

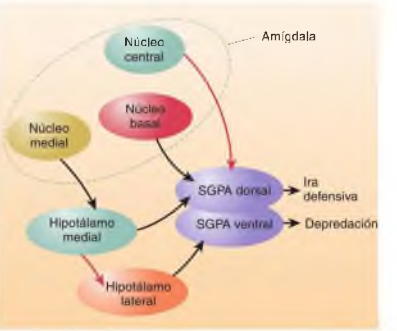


FIGURA 11.5 Circuitos neurales de la conducta defensiva y la depredación

El esquema muestra las interconexiones de partes de la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (SGPA), y sus efectos sobre la furia defensiva y la depredación en gatos, según los estudios de Shaikh, Siegel y sus colaboradores. Las flechas negras indican excitación; las rojas, inhibición.

Función de la serotonina. Una cantidad abrumadora de datos sugiere que la actividad de las sinapsis serotoninérgicas inhibe la agresión. Por el contrario, la destrucción de los axones serotoninérgicos del prosencéfalo facilita el ataque agresivo, presumiblemente porque suprime un efecto inhibidor (Vergnes y cols., 1988).

Un grupo de investigadores ha estudiado la relación entre la actividad serotoninérgica y la agresividad en una colonia de macacos de la India que vivían en libertad (véase una revisión en Howell y cols., 2007). Determinaron la actividad serotoninérgica capturando a los monos, extrayéndoles una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y analizando la presencia en este de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina (5-HT). Cuando se libera 5-HT, la mayor parte del neurotransmisor es recaptado por las terminales nerviosas, pero una parte escapa y se metaboliza en 5-HIAA, que, a su vez, se elimina en el LCR. Por lo tanto, niveles altos de 5-HIAA en el LCR indican un nivel elevado de actividad serotoninérgica. Los investigadores encontraron que los monos macho jóvenes con niveles más bajos de 5-HIAA mostraban una pauta de conducta de riesgo, incluyendo un alto nivel de agresión dirigida a animales que eran de más edad y mucho más grandes que ellos. Así, eran más proclives a dar saltos peligrosos entre árboles distantes a una altura de más de 7 metros y también tendían más a involucrarse en peleas en las que no tenían ninguna posibilidad de ganar. De los 49 machos preadolescentes que los investigadores estudiaron durante 4 años, el 46 % de aquellos con los niveles más bajos de 5-HIAA fallecieron, mientras que todos los monos con niveles más altos de esta sustancia sobrevivieron (véase la ***Figura 11.6***). La mayoría de los monos que murieron fueron matados por otros monos. De hecho, el primer mono que mataron era el que presentaba el nivel de 5-HIAA más bajo y se le había visto atacando a los machos maduros la noche anterior a su muerte. Está claro que la serotonina no solo inhibe la agresión: más bien, controla las conductas arriesgadas, que incluyen la agresión.

Estudios genéticos realizados con otras especies confirman la conclusión de que la serotonina tiene una función inhibidora de la agresión. Por ejemplo, la crianza selectiva de ratas y de zorros plateados ha dado como resultado animales que muestran respuestas dóciles y amistosas ante el contacto con seres humanos. Estos animales tenían un nivel elevado de serotonina y de 5-HIAA (Popova, 2005).

booksmedicos.org

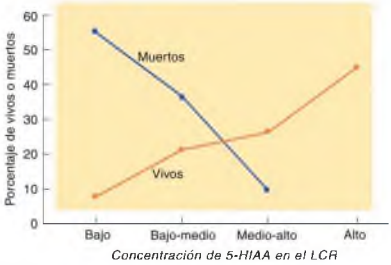


FIGURA 11.6 Serotonina y conducta arriesgada

Porcentaje de monos macho jóvenes vivos o muertos en función del nivel de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo (LCR), medido 4 años antes.

(Basado en datos de Higley et al., 1996.)

INVESTIGACIONES CON SERES HUMANOS

La violencia y la agresión humana constituyen un grave problema social. Consideremos los casos siguientes:

> Nacido de una madre adolescente alcohólica que le crió junto con un padrastro alcohólico que cometía abusos, S. era hiperactivo, irritable y desobediente de pequeño... Después de que se le expulsara de la escuela a los 14 años, pasó su adolescencia entre peleas, robos, consumo de drogas y pegando palizas a sus novias... Ni el psicopedagogo de la escuela, ni el oficial encargado de la libertad condicional, ni las reuniones del servicio de protección a niños pudieron impedir el desastre: a los 19 años, varias semanas después de su última entrevista con los investigadores, S. visitó a una novia que le había dejado hacía poco, la encontró con otro hombre y le disparó, causándole la muerte. Ese mismo día intentó suicidarse. Ahora está cumpliendo una sentencia de cadena perpetua (Holden, 2000, p. 580).
>
> Cuando J. cumplió los 2 años... propinaba patadas y cabezazos a sus familiares y amigos. Traspasó al hámster de la familia con un lápiz e intentó estrangularlo. Tenía unas rabietas tremendas y arrojaba los juguetes frenéticamente. Se autolesionaba —dándose cabezazos contra la pared, pellizcándose, por no hablar de sus saltos desde el frigorífico—. Tratar a J. con cariño... apenas producía cambio alguno: a los 3 años fue expulsado de la guardería por su conducta (Holden, 2000, p. 581).

Función de la herencia. Las experiencias precoces son, sin duda, capaces de promover el desarrollo de conductas agresivas, pero los estudios han demostrado que la herencia es muy importante. Por ejemplo, Viding y cols. (2005, 2008) estudiaron un grupo de gemelos del mismo sexo a los 7 y 9 años de edad, y encontraron una correlación mayor entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos en medidas de conducta antisocial y el grado de conductas crueles y no emocionales, lo que apunta a un componente genético en el desarrollo de estos rasgos. No se han encontrado indicios de la influencia del entorno compartido.

Función de la serotonina. Diversos estudios han demostrado que las neuronas serotoninérgicas juegan un papel inhibidor en la agresión humana. Por ejemplo, un bajo nivel de liberación de serotonina (indicada por niveles bajos de 5-HIAA en el LCR) se asocia con agresión y otras formas de conducta antisocial, que incluyen violaciones, incendios, asesinatos y maltrato infantil (Lidberg y cols., 1984, 1985; Virkkunen y cols., 1989). Coccaro y cols. (1994) estudiaron a un grupo de hombres con trastorno de personalidad (incluyendo una historia de agresión compulsiva) y encontraron que aquellos con los niveles más bajos de actividad serotoninérgica solían tener familiares cercanos con historial de problemas comportamentales similares.

Si los niveles bajos de liberación de serotonina contribuyen a la agresión, quizás los fármacos que actúan como agonistas de la serotonina puedan ayudar a reducir el nivel de conducta antisocial. De hecho, en un estudio llevado a cabo por Coccaro y Kavoussi (1997), se halló que la fluoxetina (Prozac), un agonista de la serotonina, disminuía la irritabilidad y la agresividad, evaluada mediante pruebas psicológicas. J., el niño descrito en la introducción de este subapartado, recibió atención psiquiátrica: se le prescribieron agonistas monoaminérgicos y comenzó un tratamiento de terapia de conducta que consiguió detener sus estallidos temperamentales violentos y sus conductas arriesgadas.

Función de la corteza prefrontal ventromedial. Muchos investigadores opinan que la violencia impulsiva es consecuencia de un deficiente control de las emociones. Así, en la mayoría de nosotros, la frustración puede provocar un impulso de responder emocionalmente, pero, por lo general, conseguimos mantener la calma y reprimir este impulso. Como veremos, la corteza prefrontal ventromedial juega un papel importante en el control de nuestras respuestas en tales situaciones. El análisis de las situaciones sociales implica mucho más que el análisis de la información sensitiva: implica experiencias y recuerdos, deducciones y juicios. De hecho, las capacidades involucradas incluyen algunas de las más complejas que tenemos. Estas capacidades no dependen de una parte concreta de la corteza cerebral, aunque las investigaciones sugieren que el hemisferio derecho

booksmedicos.org

juega un papel más importante que el izquierdo. Pero una región de la corteza prefrontal ventromedial —que incluye la *corteza orbitofrontal medial y la corteza cingulada anterior subgenual*— interviene decisivamente.

Como vimos anteriormente en la descripción del proceso de extinción, la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) participa en la inhibición de las respuestas emocionales. La CPFvm está situada allí donde su nombre indica, en el suelo de la zona delantera de los hemisferios cerebrales (véase la ***Figura 11.7***). La CPFvm recibe aferencias directas del tálamo dorsomedial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfativo y la amígdala. Sus eferencias se dirigen a varias regiones cerebrales, entre ellas, la corteza cingulada, la formación hipocámpica, la corteza temporal, el hipotálamo lateral y la amígdala. Por último, se comunica con otras regiones de la corteza frontal —la más importante, la corteza prefrontal dorsolateral—. Así pues, sus aferencias le aportan información sobre lo que está sucediendo en el entorno y de los planes que está haciendo el resto del lóbulo frontal; sus eferencias le permiten influir en diversas conductas y respuestas fisiológicas, incluyendo las respuestas emocionales, organizadas por la amígdala.

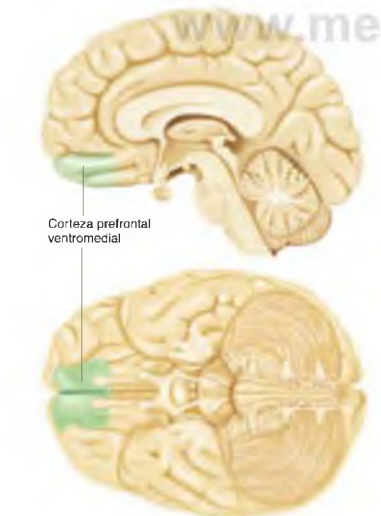


FIGURA 11.7 Situación de la corteza prefrontal ventromedial

El hecho de que la CPFvm juegue un papel importante en el control de la conducta emocional se refleja en los efectos que ocasiona su lesión. El primer caso documentado (y el más famoso) se remonta a la mitad del siglo XIX. Phineas Gage, un capataz de una empresa constructora de ferrocarriles, estaba manipulando una barra de acero para introducir una carga de dinamita en un agujero perforado en la roca. De repente, la carga explotó y la barra salió disparada hacia su mejilla, le atravesó el cerebro y salió por la parte superior de su cabeza (véase la ***Figura 11.8***). Sobrevivió, pero era un hombre diferente. Antes de la lesión era un individuo serio, trabajador y enérgico. Después, empezó a comportarse de manera infantil, irresponsable y sin preocuparse de los demás. Sus estallidos temperamentales llevaron a la gente a decir que parecía como si el Dr. Jekyll se hubiera convertido en Mr. Hyde. Era incapaz de hacer planes o de llevarlos a cabo, y sus acciones parecían caprichosas y extrañas. El accidente le había provocado una amplia lesión bilateral en la corteza CPFvm (Damasio y cols., 1994).

Las personas cuya CPFvm ha sufrido un daño, bien por enfermedad, bien por accidente, conservan la capacidad de valorar con precisión el significado de situaciones concretas, pero solo *teóricamente*. Por ejemplo, Eslinger y Damasio (1985) hallaron que un paciente con lesión bilateral de la corteza orbitofrontal (producida por un tumor benigno que se le extirpó satisfactoriamente) tenía una excelente capacidad de juicio social. Cuando se le planteaban situaciones hipotéticas que requerían tomar decisiones sobre lo que deberían hacer

FIGURA 11.8 El accidente de Phineas Gage

La barra de acero penetró por la mejilla izquierda y salió por la parte superior de la cabeza.

(Tomado de Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., et al. *Science*, 1994, 264, 1102-1105. Copyright 1994, American Association for the Advancement of Science.)

booksmedicos.org

las personas implicadas —situaciones que significaban un dilema moral, ético o práctico—, siempre daba respuestas razonables y las justificaba con una lógica cuidadosamente razonada. Sin embargo, su propia vida era otra historia. Despilfarró todos sus ahorros en inversiones que su familia y amigos juzgaban que estaban destinadas al fracaso. Fue perdiendo un empleo tras otro a causa de su irresponsabilidad. Se volvió incapaz de distinguir entre las decisiones triviales y las importantes; pasaba horas intentando decidir dónde cenar, pero no lograba aplicar un juicio adecuado a situaciones que afectaban a su vida laboral y familiar. (Su mujer acabó dejándole y pidiéndole el divorcio.) Como observaron los autores: «[El paciente] había aprendido y utilizado pautas normales de conducta social antes de su lesión cerebral, y aunque podía recordar tales pautas cuando se le preguntaba cómo aplicarlas, *las situaciones de la vida real no las provocaban*» (p. 1.737). Los datos existentes sugieren que la CPFvm actúa como conexión entre los mecanismos cerebrales implicados en las respuestas emocionales automáticas (tanto aprendidas como no aprendidas) y los implicados en el control de conductas complejas. Esta función incluye utilizar las reacciones emocionales para guiar la conducta y controlar la manifestación de estas reacciones en diversas situaciones sociales.

El Sr. V., cuyo caso se describió en el principio de este capítulo, tenía una lesión cerebral que disminuía su capacidad de juicio sin que afectara a las medidas tradicionales de inteligencia verbal. Su lesión abarcaba el lóbulo parietal y el frontal del hemisferio derecho, por lo que no se pueden atribuir sus síntomas a una sola región.

La lesión de la CPFvm causa alteraciones graves, a menudo extenuantes, del control de la conducta y la capacidad de toma de decisiones. Estas alteraciones al parecer son consecuencia de una regulación emocional anómala. Anderson y cols. (2006) obtuvieron clasificaciones de conductas emocionales, como tolerancia a la frustración, inestabilidad emocional, ansiedad e irritabilidad, de pacientes con lesiones en la CPFvm a partir de la opinión de los parientes de dichos pacientes. También registraron calificaciones de la aptitud de los pacientes en cuestiones de la vida real, como capacidad de juicio, planificación, falta de adecuación social, y posición laboral y financiera, en opinión tanto de familiares como de clínicos. Encontraron una relación significativa entre la disfunción emocional y la deficiencia de aptitudes en la vida real, pero no hallaron relación entre las capacidades cognitivas y las aptitudes en la vida real, lo que claramente indica que los problemas emocionales subyacen a las dificultades en la vida real que presentan las personas con daño de la CPFvm.

Un estudio de neuroimagen funcional muy interesante realizado por Nili y cols. (2010) apunta a que la CPFvm forma parte de los mecanismos encefálicos del valor. Nili y su equipo obtuvieron imágenes de los encéfalos de personas que tenían miedo (o no) a las serpientes. Mientras las personas estaban dentro del aparato, podían apretar botones controladores de una cinta transportadora que llevaba una serpiente viva hacia ellos o bien la alejaba. Las personas que no tenían miedo a las serpientes atrajeron el animal hacia ellos sin mostrar signos de miedo. Sin embargo, las personas con miedo a las serpientes sí mostraban signos de miedo cuando se acercaba la serpiente. Algunos de los temerosos apretaron el botón que alejaba a la serpiente, pero otros la acercaron, aunque tenían mucho miedo. En otras palabras, mostraron valor: vencieron al miedo. Las muestras de valor se acompañaban de activación en una región de la CPFvm, la corteza cingulada anterior subgenual (CCAsg). Los individuos que se rindieron al miedo, es decir, los que alejaron de sí la serpiente, no presentaron activación en la CCAsg.

Los datos sugieren que las reacciones emocionales guían los juicios morales, así como las decisiones que implican riesgos y recompensas personales, y que la corteza prefrontal interviene en estos juicios. Hasta hace pocos años se consideraba que los juicios morales derivaban de una toma de decisiones consciente y racional. Sin embargo, investigaciones recientes sobre el papel de los mecanismos neurales de la emoción sugieren que las emociones juegan un papel importante —quizá el papel *más* importante— en la elaboración de los juicios morales.

Consideremos el siguiente dilema moral (Thompson, 1986): usted ve un tranvía fuera de control con cinco personas a bordo, que se abalanza hacia una vía que lleva a un precipicio. Sin su intervención, estas personas morirán pronto. Sin embargo, está usted cerca de un conmutador que dirigirá el tranvía hacia otra vía en donde el vehículo se detendrá sin riesgo alguno. Pero hay un trabajador en la vía que morirá si usted acciona el conmutador para salvar a los cinco pasajeros en peligro. ¿Debería quedarse allí y mirar cómo el tranvía cae por el precipicio, o debería salvarlos —y matar al hombre que está en la vía—?

La mayoría de las personas concluyen que la mejor elección sería accionar el conmutador: salvar a cinco personas justifica el sacrificio de una. Esta decisión se basa en el empleo consciente y lógico de una regla que dice que es mejor matar a una persona que a cinco. Pero consideremos ahora una versión distinta de este dilema. Al igual que antes, el tranvía va sin frenos hacia la muerte, pero no hay un conmutador a mano para desviarlo hacia otra vía. En cambio, usted está sobre un puente encima de la vía. También está sobre el puente un hombre obeso, y si usted le empuja, su cuerpo caerá sobre la vía y parará al tranvía (usted es demasiado pequeño para parar el tranvía, por lo tanto no puede

booksmedicos.org

salvar a esas cinco personas sacrificándose usted mismo). ¿Qué debería hacer?

La mayoría de la gente se resiste a empujar al hombre desde el puente, aunque el resultado final sea el mismo que el del primer dilema: una persona muere, cinco se salvan. En cualquier caso, el hombre morirá arrollado por el tranvía, tanto si enviamos el tranvía hacia él como si lo empujamos desde el puente sobre la vía por la que se avecina el tranvía. Pero, de alguna manera, imaginarse a uno mismo empujando el cuerpo de otra persona y provocar su muerte parece emocionalmente más desgarrador que accionar el conmutador que cambia la dirección del tranvía sin frenos. Por lo tanto, el juicio moral parece estar guiado por reacciones emocionales y no es simplemente el producto de un proceso de toma de decisiones lógico, racional.

En un estudio de neuroimagen funcional, Greene y cols. (2001) propusieron a los sujetos dilemas morales del tipo que acabamos de describir y encontraron que pensar sobre estos activaba varias regiones cerebrales implicadas en las reacciones emocionales, incluida la corteza prefrontal ventromedial. (Tomar decisiones inofensivas, como elegir entre coger un tren o un autobús para ir a un destino determinado, no activa estas regiones.) Quizás, nuestra resistencia a empujar a alguien hacia su muerte está guiada por la reacción emocional que sentimos cuando contemplamos dicha acción.

Volvamos a considerar la diferencia entre la decisión de mover un conmutador para salvar cinco vidas y la de arrojar a alguien a la vía para conseguir el mismo objetivo. Considerar el primer dilema da lugar a una reacción emocional mucho menor que considerar el segundo, y considerar solo el segundo activa marcadamente la CPFvm. Se podría esperar que las personas con lesión de la CPFvm, quienes muestran una reacción emocional anómala, eligieran en el segundo dilema arrojar al hombre a la vía. De hecho, eso es exactamente lo que hacen: demuestran tener un juicio moral *utilitario*. Matar a una persona es mejor que permitir que mueran cinco. Koenigs y cols. (2007) presentaron escenas sin sentido moral, de moral impersonal y de moral personal a pacientes con lesión de la CPFvm, a pacientes con una lesión cerebral que no afectaba a dicha región y a sujetos de control normales. Por ejemplo, la escena del conmutador que acabamos de describir es un dilema de moral impersonal y el de arrojar a una persona a la vía es uno de moral personal. En la Tabla 11.1 se recogen ejemplos de las escenas que los autores del estudio presentaron a sus pacientes (véase la ***Tabla 11.1***).

TABLA 11.1 Ejemplos de escenas que implican juicios sin sentido moral, de moral impersonal y de moral personal en el estudio de Koenigs y cols. (2007)

Bizcochos (escena sin sentido moral)
Ha decidido hacer una remesa de bizcochos. Abre su libro de recetas y encuentra una. La receta requiere una taza de trozos de nueces de Castilla. A usted no le gustan las nueces de Castilla, pero sí las de macadamia. Resulta que tiene las dos clases de nueces.
¿Sustituiría unas nueces por otras para evitar comer las que no le gustan?
Lancha motora (escena de moral impersonal)
Está de vacaciones en una isla remota, pescando en el muelle. Observa cómo un grupo de turistas embarca en un velero en un pequeño bote, rumbo a una isla cercana. Poco después de su partida, escucha por la radio que se acerca una violenta tormenta, tormenta que está seguro que les va a alcanzar. La única manera de garantizar su seguridad es tomar prestada una lancha motora que hay ahí cerca. La lancha pertenece a un magnate mezquino que no aceptaría de buen grado prestársela.
¿Tomaría prestada la lancha para advertir a los turistas sobre la tormenta?
Bote salvavidas (escena de moral personal)
Se encuentra de crucero cuando se produce un incendio a bordo y hay que abandonar el buque. En los botes salvavidas hay más personas de las que pueden acoger. El bote en el que usted se encuentra se ha sumergido peligrosamente: unos pocos centímetros más y naufragará. La mar comienza a levantarse y el bote empieza a hacer agua. Si no se hace nada se hundirá antes de que los barcos de rescate lleguen y todos los que se encuentran a bordo morirán. Hay, sin embargo, una persona herida que en ningún caso sobrevivirá. Si usted arroja a esa persona al agua, el bote seguirá a flote y el resto de los pasajeros se salvará.
¿Arrojaría a esa persona al agua para salvar al resto de los pasajeros?

booksmedicos.org

El equipo de Koenigs predijo que los pacientes con lesiones en la CPFvm tomarían las mismas decisiones que los sujetos de los otros dos grupos en los juicios sin sentido moral y en los de moral impersonal, ya que dichas decisiones se resuelven normalmente de forma racional y no tienen un fuerte componente emocional: tan solo se ha de considerar el resultado o la *utilidad* de la elección. Sin embargo, debería esperarse que las alteraciones emocionales de los pacientes con lesiones prefrontales les llevaran a un juicio utilitario incluso en el caso de juicios de moral personal —y esto es precisamente lo que sucedió—. La Figura 11.9 muestra la proporción de sujetos de cada uno de los tres grupos que aprobaron una decisión de actuar en dilemas de moral personal muy conflictivos, como la escena del bote salvavidas. Según puede verse, los pacientes con lesión de la CPFvm tendían mucho más a decir *sí* a la pregunta planteada al final de cada escena (véase la ***Figura 11.9***).

Mencioné anteriormente que nuestra reticencia a arrojar a alguien a su muerte, aunque esta acción salve las vidas de otros, podría estar causada por el desagradable pensamiento de cómo se sentiría uno en caso de realizar la acción y ver al hombre caer hasta morir. De ser esto cierto, entonces es posible que las personas con lesiones de la CPFvm digan que están dispuestos a tirar al hombre del puente porque pensar en hacerlo no les suscita una reacción emocional desagradable. Así, Moretto y cols. (2009) encontraron que las personas sin daño cerebral mostraban signos fisiológicos de una respuesta emocional desagradable cuando se planteaban

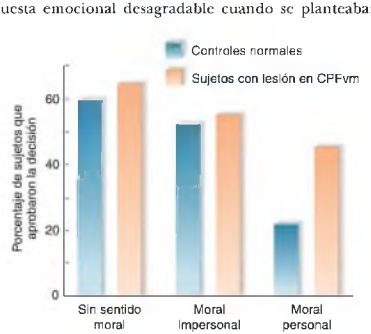


FIGURA 11.9 Decisiones morales y corteza prefrontal ventromedial

Porcentaje de personas con lesión de la corteza prefrontal ventromedial y de controles normales que aprobaron decisiones tomadas en escenas sin sentido moral, de moral impersonal y de moral personal como las que se detallan en la Tabla 11.1.

(Basado en datos de Koenigs et al., 2007.)

tirar al hombre del puente, y dijeron que no le empujarían. Las personas con lesiones de la CPFvm no presentaron signos de esa reacción emocional, y aseguraron que sí lo harían.

Pudiera parecer que nos hemos apartado del tema de este apartado: la ira y la agresión. Sin embargo, recuérdese que muchos investigadores sostienen que la violencia impulsiva es consecuencia de una regulación emocional deficiente. La amígdala juega un importante papel en la manifestación de la ira y las reacciones emocionales violentas, mientras que la corteza prefrontal juega un importante papel en la supresión de dicha conducta, haciéndonos ver sus consecuencias negativas. La amígdala madura en una etapa temprana del desarrollo; a su vez, la corteza prefrontal lo hace mucho más tarde, al final de la infancia y comienzo de la edad adulta. A medida que madura la corteza prefrontal, los adolescentes muestran un aumento de la velocidad de procesamiento cognitivo, de la capacidad de razonamiento abstracto, de la capacidad para cambiar la atención de un tema a otro y de la capacidad para inhibir respuestas inapropiadas (Yurgelun-Todd, 2007). De hecho, en un estudio de neuroimagen estructural realizado por Whittle y cols. (2008), se encontró que la conducta agresiva en las interacciones entre padre e hijo durante la adolescencia se relacionaba positivamente con el volumen de la amígdala y negativamente con el volumen de la corteza prefrontal medial derecha.

Raine y cols. (1998) encontraron pruebas de una disminución de la actividad prefrontal y un aumento de la actividad subcortical (incluyendo la de la amígdala) en el cerebro de asesinos convictos. Estos cambios se observaron principalmente en asesinos impulsivos, emocionales, mientras que los asesinos a sangre fría, calculadores y depredadores —aquellos cuyos crímenes no se acompañaban de ira y furia— presentaban una actividad más normal. Pudiera ser que el aumento de activación de la amígdala reflejara un aumento de la tendencia a manifestar emociones negativas, y la disminución de la activación de la corteza prefrontal reflejara una disminución de la capacidad para inhibir la actividad de la amígdala y controlar así las emociones de la persona. Raine y cols. (2002) hallaron que personas con un trastorno de personalidad antisocial tenían un 11 % de reducción del volumen de la sustancia gris de la corteza prefrontal.

Anteriormente vimos que la disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas se asocia con agresión, violencia y conductas de riesgo; y, como hemos visto en este subapartado, la disminución de la actividad de la corteza prefrontal también se asocia con una conducta antisocial. Por tanto, estos dos hechos parecen estar relacionados. La corteza prefrontal recibe una gran proyección de axones serotoninérgicos y los

booksmedicos.org

datos de investigación indican que el *input* serotoninérgico que llega a la corteza prefrontal activa esta región. Por ejemplo, en un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Mann y cols. (1996), se encontró que la fenfluramina, un fármaco que estimula la liberación de 5-HT, aumenta la actividad de la corteza prefrontal, lo que posiblemente inhibe la actividad de la amígdala y suprime la conducta agresiva. Crockett y cols. (2010) descubrieron que una sola administración de un agonista serotoninérgico en dosis altas reducía la probabilidad de que las personas tomaran la decisión de causar daño en situaciones que planteaban dilemas morales. Dicho de otro modo, el aumento de la actividad serotoninérgica hacía menos probable que tomaran decisiones utilitarias. Parece, pues, probable que un nivel anormalmente *bajo* de liberación de serotonina pueda ocasionar la disminución de actividad de la corteza prefrontal y mayor probabilidad de juicios utilitarios o, llevado al extremo, de conducta antisocial.

Varios estudios han encontrado evidencias de una deficiente inervación serotoninérgica de la corteza prefrontal ventromedial. New y cols. (2002) observaron que una sustancia que induce la liberación de serotonina aumentaba la actividad de la corteza orbitofrontal en sujetos normales, no violentos, pero no lo hacía en sujetos con un historial de agresión impulsiva. En un estudio de neuroimagen funcional se hallaron evidencias de bajos niveles de transportadores de serotonina en la corteza prefrontal medial de personas con agresión impulsiva (Frankle y cols., 2005). Puesto que los transportadores de serotonina se encuentran en la membrana de las terminales nerviosas serotoninérgicas, este estudio sugiere que en la corteza prefrontal medial de dichos individuos hay una reducción del *input* serotoninérgico.

Como vimos anteriormente, la agresión impulsiva se ha tratado satisfactoriamente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina (Prozac). En un estudio de neuroimagen funcional realizado por New y cols. (2004), se determinó el grado de actividad cerebral regional de personas con antecedentes de agresión impulsiva, antes y después de un tratamiento de 12 semanas con fluoxetina. Los autores encontraron que el fármaco aumentaba la actividad de la corteza prefrontal y reducía la agresividad.

Control hormonal de la conducta agresiva

Como hemos visto, muchos tipos de conducta agresiva guardan alguna relación con la reproducción. Por ejemplo, los machos de ciertas especies establecen territorios que atraen a las hembras durante la época de celo, para lo cual tienen que defender esos territorios contra la intrusión de otros machos. Incluso en especies en las cuales el apareamiento no depende del establecimiento de un territorio, los machos pueden competir por conseguir a las hembras, lo que también comporta conductas agresivas. Las hembras, a su vez, compiten a menudo con otras hembras por el espacio para construir el nido o la madriguera donde criar a su prole y defienden a sus crías contra la invasión de otros animales. Como se expuso en el Capítulo 10, la mayoría de las conductas reproductoras están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas; por ello, no es de sorprender que las hormonas afecten a muchas formas de conducta agresiva, al igual que afectan a las conductas reproductoras.

AGRESIÓN ENTRE MACHOS

Los machos adultos de muchas especies luchan por el territorio o por conseguir a las hembras. En los roedores de laboratorio, la secreción de andrógenos se inicia en el periodo prenatal, después disminuye y luego aumenta de nuevo en el periodo de la pubertad. La agresión entre machos empieza también alrededor del inicio de la pubertad, lo que sugiere que esta conducta está controlada por circuitos neurales estimulados por andrógenos. En este sentido, hace ya muchos años que Beeman (1947) observó que la castración reducía la agresividad y que la inyección de testosterona la restablecía.

En el Capítulo 10 se explicó que la androgenización temprana tiene un *efecto organizador*. La secreción de andrógenos en una fase temprana del desarrollo modifica el cerebro en vías de desarrollo, haciendo que los circuitos neurales que controlan la conducta sexual masculina sean más sensibles a la testosterona; asimismo, la androgenización temprana tiene un efecto organizador que estimula el desarrollo de los circuitos neurales sensibles a la testosterona que facilitan la agresión entre machos (véase la ***Figura 11.10***).

Este efecto organizador de los andrógenos sobre la agresión entre machos (manifestaciones agresivas o luchas reales entre los machos de la misma especie) es importante, pero no es un fenómeno de tipo «todo o nada». La administración prolongada de testosterona acaba provocando agresión entre machos, incluso en roedores castrados inmediatamente después del nacimiento. Los datos revisados por Von Saal (1983) demuestran que la exposición a andrógenos en las etapas tempranas de la vida reduce el tiempo de exposición necesario para activar la conducta agresiva en una etapa posterior de la vida. Por lo tanto, la androgenización temprana *sensibiliza* los circuitos neurales: cuanto más temprana sea la androgenización, más eficaz será la sensibilización.

También vimos en el Capítulo 10 que los andrógenos estimulan la conducta sexual masculina interactuando con los receptores de los andrógenos de neuronas localizadas en el área preóptica medial (APM), una región que también parece jugar un papel importante mediando

booksmedicos.org

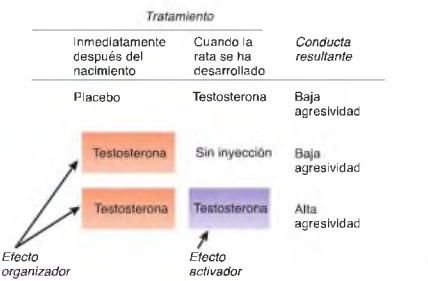


FIGURA 11.10 Efectos organizadores y activadores de la testosterona sobre la agresión social

los efectos de los andrógenos en la agresión entre machos. Bean y Conner (1978) observaron que el implante de testosterona en el APM reinstauraba la agresión entre machos en machos de rata castrados; probablemente, la testosterona activaba directamente la conducta, estimulando las neuronas de esta área sensibles a los andrógenos. El área preóptica medial parece, por lo tanto, participar en diversas conductas relacionadas con la reproducción: la conducta sexual masculina, la conducta maternal y la agresión entre machos.

Los machos atacan fácilmente a otros machos, pero no suelen atacar a las hembras. Esta capacidad para discriminar el sexo del intruso al parecer se basa en la acción de feromonas específicas. Bean (1982) demostró que se suprimía la conducta de agresión entre machos en ratones si se seccionaba el nervio vomeronasal, lo cual priva al cerebro de las aferencias procedentes del órgano vomeronasal. Si se impregna a un ratón macho con la orina de un ratón hembra, no se atacará a este macho si se le introduce en la jaula de otro macho (Dixon y Mackintosh, 1971; Dixon, 1973). Stowers y cols. (2002) hallaron que una mutación dirigida contra una proteína esencial para que el órgano vomeronasal detecte feromonas suprime la capacidad del ratón macho para discriminar entre machos y hembras, por lo que, dado que los machos intrusos no eran reconocidos como machos rivales, no se les atacaba. De hecho, los ratones con la mutación dirigida intentaron copular con los intrusos. (**Represente Feromonas y reconocimiento sexual** en **MyPsychLab.**)

AGRESIÓN ENTRE HEMBRAS

Dos roedores hembra adultos que se encuentran en un territorio neutral tienen menos probabilidad de entablar una lucha que los machos. Pero la agresión entre hembras, al igual que la agresión entre machos, parece facilitada por la testosterona. Van de Poll y cols. (1988) extirparon los ovarios a ratas hembra y luego les administraron inyecciones diarias de testosterona, estradiol o placebo, durante 14 días. A continuación, colocaron a los animales en una jaula de prueba, en la que se introdujo una hembra no familiar. Tal como muestra la Figura 11.11, la testosterona aumentó la agresividad, mientras que el estradiol no tuvo efecto alguno (véase la ***Figura 11.11***).

Los andrógenos tienen un efecto organizador sobre la conducta agresiva de las hembras; de hecho, parece que se produce un cierto grado de androgenización prenatal en el desarrollo normal. La mayoría de los fetos de roedores comparten el útero de su madre con hermanos y hermanas dispuestos en fila como los guisantes en su vaina, de modo que un ratón hembra puede tener uno o dos hermanos a su lado, o no tener ninguno. Los investigadores se refieren a estas hembras como 0M, 1M o 2M (véase la ***Figura 11.12***). El hecho de estar al lado de un feto macho afecta al nivel sanguíneo de andrógenos de los fetos hembra en la etapa prenatal. Así, Von Saal y Bronson (1980) observaron que las hembras situadas entre dos machos tenían niveles sanguíneos de testosterona significativamente más elevados que las que estaban entre dos hembras (o entre una hembra y el extremo del útero). Cuando se las examina en la vida adulta, las hembras 2M tienen mayor probabilidad de mostrar agresividad entre hembras.

Las hembras de algunas especies de primates (p. ej., los macacos de la India y los babuinos) son más propensas a pelear cuando están cerca del momento de la ovulación (Carpenter, 1942; Saayman, 1971). Este fenómeno se debe, probablemente, al aumento del impulso sexual y, en consecuencia, del acercamiento a los machos. Como observó Carpenter: «La hembra se aproxima activamente a los machos y tiene que superar su resistencia habitual a una estrecha relación, por lo tanto, se convierte en objeto de los ataques de estos» (p. 136). Otro periodo de enfrentamientos se produce justo antes de la menstruación (Sassenrath, Powell y Hendrickx, 1973;

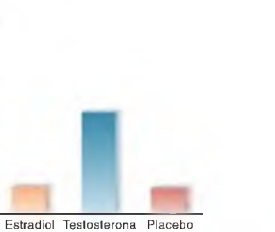


FIGURA 11.11 Efectos del estradiol y la testosterona sobre la agresión entre ratas hembra

(Basado en datos de van de Poll et al., 1988.)

booksmedicos.org

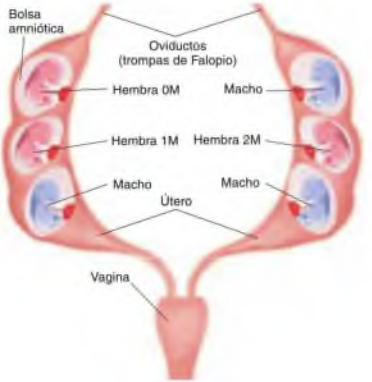


FIGURA 11.12 Fetos de rata hembra con ninguno, uno o dos hermanos macho

(Adaptado de vom Saal, F. S., in *Hormones and Aggressive Behavior*, edited by B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983.)

Mallow, 1979), durante el cual las hembras tienden a atacar a otras hembras.

EFECTOS DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE LA CONDUCTA AGRESIVA HUMANA

Por lo general, los niños son más agresivos que las niñas. Está claro que la mayoría de las sociedades toleran más las conductas asertivas y agresivas de los niños que las de las niñas. No hay duda de que la manera en que tratamos a niños y niñas y los modelos a los que les exponemos ejercen un papel importante en las diferencias sexuales en cuanto a agresividad en nuestra especie. Pero la cuestión no es si la socialización tiene un efecto (que, por supuesto, lo tiene), sino si las influencias biológicas como la exposición a andrógenos también influyen.

La androgenización prenatal aumenta la conducta agresiva en todas las especies que se han estudiado, incluyendo los primates. Por ello, si los andrógenos no afectasen a la conducta agresiva en los seres humanos, nuestra especie sería excepcional. Después de la pubertad, los andrógenos empiezan a ejercer también efectos activadores. El nivel de testosterona en los niños comienza a aumentar en torno a la pubertad, periodo en que, asimismo, aumentan la conducta agresiva y la lucha entre varones (Mazur, 1983). Desde luego, la posición social de los niños cambia durante la pubertad, y la testosterona afecta tanto a sus músculos como a su cerebro, por lo que no se puede decir con certeza si este efecto se debe a las hormonas ni, de ser así, que esté mediado por el cerebro.

Como se acaba de exponer, la exposición prenatal a una pequeña cantidad de andrógenos que recibe una hembra 2M tiene un efecto organizador en la conducta agresiva, que se puede determinar. Cohen-Bendahan y cols. (2005) compararon la tendencia a la agresión en dos gemelas dicigóticas de 13 años de edad que habían compartido el útero con un hermano (hembras 1M) con la tendencia de aquellas otras que lo habían compartido con una hermana (hembras 1F), y hallaron un ligero, pero estadísticamente significativo, aumento de la agresividad en las chicas 1M. Los niveles de testosterona de las niñas 1M y 1F no diferían, por lo que el incremento de agresividad probablemente se debía a un aumento de la exposición prenatal a los andrógenos. Por supuesto, no se puede descartar la posibilidad de que el hecho de crecer junto a un hermano de la misma edad pueda haber influido en la tendencia de una niña a la agresión.

Conforme a lo que se explicó en el Capítulo 10, las chicas con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) han estado expuestas a niveles anormalmente altos de andrógenos —producidos por sus propias glándulas suprarrenales— durante el desarrollo prenatal. Los efectos de esta exposición incluyen preferencia por los chicos como compañeros de juegos, interés por juegos y juguetes que habitualmente prefieren los chicos y, en la vida adulta, aumento de los casos de mujeres que se sienten atraídas sexualmente por otras mujeres. Berenbaum y Resnick (1997) encontraron que mujeres y chicas adolescentes con HSC mostraban un nivel elevado de agresión, evaluado mediante calificaciones dadas por los padres y pruebas de papel y lápiz.

Resulta difícil obtener pruebas científicas rigurosas respecto a los efectos activadores de los andrógenos en el aumento de la agresividad en seres humanos adultos, ya que, obviamente, no podemos castrar al azar a algunos hombres con el fin de ver si su conducta agresiva disminuye. No obstante, en el pasado, las autoridades intentaron suprimir las agresiones sexuales castrando a convictos que habían cometido delitos de este tipo. Los informes de los investigadores indicaron que así se eliminaban los ataques agresivos tanto heterosexuales como homosexuales, junto con el impulso sexual del delincuente (Hawke, 1951; Sturup, 1961; Laschet, 1973). Sin embargo, estos estudios por lo general carecen de un grupo de referencia adecuado y no suelen medir la conducta agresiva directamente.

Algunos casos de agresividad, especialmente las agresiones sexuales, se han tratado con esteroides sintéticos que inhiben la producción de andrógenos en los testículos. Ciertamente, el tratamiento con fármacos es preferible a la castración, puesto que sus efectos no son irreversibles. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con antiandrógenos todavía no se ha establecido de manera concluyente. Según Walker y Meyer (1981), estos

booksmedicos.org

fármacos disminuyen la agresión relacionada con el sexo, pero no tienen ningún efecto sobre otras formas de agresión. De hecho, Zumpe y cols. (1991), hallaron que uno de estos fármacos reducía la actividad sexual y la agresión hacia las hembras cuando se les administraba a monos macho, pero en realidad *aumentaba* la agresión entre machos.

Otra manera de determinar si los andrógenos afectan a la agresividad en seres humanos consiste en examinar los niveles de testosterona de personas que manifiestan diversos niveles de conducta agresiva. Sin embargo, aunque esta aproximación comporta menos problemas éticos, tiene problemas metodológicos. Veamos, primero, algunos datos. En una revisión llevada a cabo por Archer (1994), se encontró en la mayoría de los estudios una relación positiva entre el nivel de testosterona de los hombres y su nivel de agresividad. Por ejemplo, Dabbs y Morris (1990) estudiaron a 4.462 soldados veteranos estadounidenses, de los cuales, los hombres con niveles altos de testosterona presentaban mayor número de actividades antisociales, incluidos ataques a otros adultos, y un historial de más problemas con sus padres, profesores y compañeros de clase durante la adolescencia. Los efectos más pronunciados se observaron en los hombres de menor rango socioeconómico.

Mazur y Booth (1998) sugieren que el efecto social más importante de los andrógenos puede no manifestarse por agresión, sino por dominancia. Así, si los andrógenos potencian la motivación por dominar a los demás, a veces esta motivación puede llevar a la agresión, aunque no en todas las situaciones. Por ejemplo, quizá una persona se esfuerce por derrotar a otras simbólicamente (en una competición deportiva o adquiriendo signos de posición social) más que mediante una agresión directa.

En cualquier caso, conviene recordar que *relación* no implica necesariamente *causalidad*. El entorno de una persona puede afectar a su nivel de testosterona: por ejemplo, perder un partido de tenis o una competición de lucha libre provoca un descenso del nivel sanguíneo de testosterona (Mazur y Lamb, 1980; Elias, 1981). Incluso ganar o perder en un simple juego de azar en un laboratorio de psicología puede afectar al nivel de testosterona de los participantes: al finalizar, los ganadores se sienten mejor y muestran un nivel más alto de testosterona (McCaul, Cladue y Joppa, 1992). Bernhardt y cols. (1998) observaron que los seguidores de un equipo de fútbol y de baloncesto mostraban un aumento del nivel de testosterona si su equipo ganaba y un descenso si perdía. Así pues, en ningún estudio correlacional se puede tener la certeza de que un nivel elevado de testosterona *provoque* que la persona se convierta en dominante o agresiva, aunque tal vez su éxito en lograr una posición dominante incremente su nivel de testosterona en comparación con el de los individuos a los que domina.

Como todos sabemos, algunos atletas toman esteroides anabolizantes para aumentar su fuerza y masa muscular y, supuestamente, para aumentar su competitividad. Los esteroides anabolizantes incluyen andrógenos naturales y hormonas sintéticas con efectos androgénicos. Por ello, se podría esperar que estas hormonas aumentaran la agresividad. De hecho, varios estudios han encontrado justamente eso. Yates, Perry y Murray (1992) hallaron que los hombres que levantaban pesas y tomaban esteroides anabolizantes eran más agresivos y hostiles que los que no los tomaban. Pero, tal como esos investigadores observaron, no se puede tener la seguridad de que los esteroides sean los responsables del aumento de agresividad; puede ser que los hombres que ya de por sí eran los más competitivos y agresivos fueran los que decidieran tomar esteroides.

Un interesante conjunto de experimentos realizados con otras especies de primates podría ser importante para entender la agresividad humana. En este sentido, hay datos que sugieren que los efectos del alcohol pueden interactuar con el de los andrógenos. Winslow y Miczek (1985, 1988) encontraron que el alcohol aumenta la agresión entre machos en los monos ardilla macho dominantes, pero solo durante la época de celo, cuando su concentración sanguínea de testosterona es dos o tres veces mayor que en otra época. Estos estudios sugieren que los efectos del alcohol interactúan tanto con la posición social como con la testosterona (véase la ***Figura 11.13***). Dicha sugerencia se confirmó en el estudio de Winslow, Ellingoe y Miczek (1988), quienes hicieron pruebas en

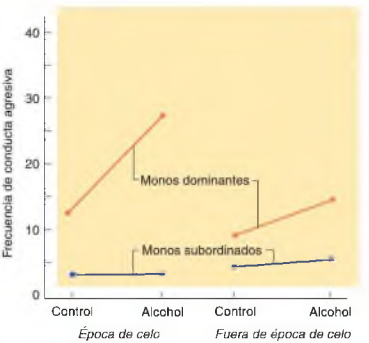


FIGURA 11.13 Alcohol, apareamiento y conducta agresiva en monos

Efecto de la ingesta de alcohol en la frecuencia de conductas agresivas de monos ardilla macho dominantes y subordinados durante la época de celo y fuera de la época de celo.

(Basado en datos de Winslow and Miczek, 1988.)

booksmedicos.org

monos durante la época no reproductora. Observaron que el alcohol solo aumentaba la conducta agresiva de los monos dominantes si además se les administraban inyecciones de testosterona. Sin embargo, este tratamiento no resultó eficaz en los monos subordinados, que presumiblemente habían aprendido a no ser agresivos. El próximo paso ha de ser averiguar los mecanismos neurales responsables de estas interacciones.

RESUMEN INTERMEDIO

Las emociones como pautas de respuesta

El término *emoción* se refiere a conductas, respuestas fisiológicas y sentimientos. En este apartado se han examinado las pautas de respuesta emocionales, las cuales están formadas por conductas para afrontar situaciones concretas y por respuestas fisiológicas (tanto neurovegetativas como hormonales) que sustentan esas conductas. La amígdala organiza las respuestas comportamentales, neurovegetativas y hormonales ante diversas situaciones, incluidas las que producen miedo, ira o desagrado. Además, está involucrada en los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta sexual y maternal. Recibe aferencias del sistema olfativo, la corteza asociativa del lóbulo temporal, la corteza frontal y el resto del sistema límbico. Sus eferencias llegan a la corteza frontal, el hipotálamo, la formación hipocámpica y los núcleos del tronco del encéfalo que controlan funciones neurovegetativas y algunas conductas típicas de la especie. El registro eléctrico de neuronas individuales de la amígdala indica que algunas de ellas responden cuando el animal percibe determinados estímulos con significado emocional.

La estimulación de la amígdala provoca respuestas emocionales, mientras que su destrucción las suprime. Cuando se emparejan estímulos neutros con otros que provocan respuestas emocionales se producen respuestas emocionales condicionadas, por condicionamiento clásico. En el aprendizaje de estas respuestas interviene principalmente la amígdala. La extinción de las respuestas emocionales condicionadas implica un control inhibidor de la actividad de la amígdala, realizado por la corteza prefrontal ventral.

Estudios realizados en personas con lesión de la amígdala, así como estudios de neuroimagen funcional en seres humanos, indican que la amígdala también interviene en las reacciones emocionales de nuestra especie. Sin embargo, muchas de nuestras respuestas emocionales condicionadas se adquieren observando las respuestas de otras personas o, incluso, mediante instrucciones verbales. Los estudios de personas con lesión de la amígdala y los estudios de neuroimagen funcional indican que la amígdala media los efectos de las emociones en el aprendizaje.

Las conductas agresivas son típicas de especie y en la mayoría de las ocasiones desempeñan una función útil. Además, los animales pueden manifestar una conducta de amenaza o una conducta de sumisión, lo cual puede evitar una lucha real. Al parecer, la sustancia gris periacueductal está implicada en la conducta defensiva y en la depredadora. Estos mecanismos están modulados por el hipotálamo y la amígdala.

La actividad de las neuronas serotoninérgicas parece inhibir las conductas arriesgadas, incluida la agresión. La destrucción de axones serotoninérgicos de prosencéfalo intensifica la agresión, mientras que la administración de fármacos que facilitan la transmisión serotoninérgica la reduce. Los niveles bajos de 5-HIAA (un metabolito de la serotonina) en el LCR se relacionan con un aumento de las conductas de riesgo y de la conducta agresiva en monos y en seres humanos. La presencia de los alelos cortos del gen del transportador de la serotonina aumenta la probabilidad de una amígdala reactiva y del desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión. Los factores genéticos influyen en el grado de agresividad y conductas antisociales de las personas.

La corteza prefrontal ventromedial desempeña un papel importante en las reacciones emocionales. Esta región se comunica con el tálamo dorsomedial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfativo, la amígdala, la corteza cingulada, el hipotálamo lateral y otras regiones de la corteza frontal, entre ellas la corteza prefrontal dorsolateral. Las personas con una lesión prefrontal ventromedial presentan conductas impulsivas y, a menudo, estallidos de ira inadecuados. Estos individuos pueden explicar las implicaciones de una situación social compleja, pero a menudo no pueden responder adecuadamente cuando estas situaciones les atañen a ellos. La actividad de la CPFvm aumenta cuando las personas muestran conductas valerosas, como dejar

booksmedicos.org

que se les acerque una serpiente aunque tengan miedo de estos reptiles.

Los datos existentes sugieren que la corteza prefrontal ventromedial está implicada en hacer juicios morales. Cuando se realiza un juicio que implica un conflicto entre un juicio utilitario (una persona muere pero cinco sobreviven) y un juicio moral personal (¿se quiere llevar a una persona a la muerte para salvar a otras?), se activa la corteza prefrontal ventromedial. Las personas con lesión de la CPFvm manifiestan juicios morales de tipo utilitario. Los indicios apuntan a que las personas no psicópatas son reticentes a hacer daño a otros, porque pensar en hacerlo les produce una reacción emocional desagradable. La liberación de serotonina en la corteza prefrontal activa esta región, y algunos investigadores opinan que el *input* serotoninérgico a esta región es la razón de la capacidad de la serotonina para inhibir las conductas de riesgo y las agresivas. Una sola administración de un agonista serotoninérgico en dosis altas reduce la probabilidad de que la persona tome decisiones utilitarias en una actividad de dilema moral. En la corteza prefrontal ventromedial de personas con agresividad impulsiva hay un *input* serotoninérgico menos denso.

Puesto que muchas conductas agresivas se relacionan con la reproducción, en estas conductas influyen las hormonas, especialmente las hormonas esteroideas sexuales. Los andrógenos afectan principalmente al ataque ofensivo: no son necesarios para las conductas defensivas que manifiestan tanto las hembras como los machos. En los machos, los andrógenos ejercen efectos organizadores y activadores del ataque ofensivo, del mismo modo que lo ejercen en la conducta sexual masculina. Según parece, los efectos de los andrógenos en la agresión entre machos están mediados por el área preóptica medial.

Los roedores hembra se pelearán cuando se encuentren en territorio neutral, pero con menos frecuencia que los machos. Los roedores hembra que han sido ligeramente androgenizados (hembras 2M) muestran una mayor tendencia a atacar a otras hembras. Los primates hembra son más proclives a luchar cuando se hallan cerca del momento de la ovulación, tal vez porque el aumento de su interés sexual les lleva a acercarse a los machos.

Parece ser que los andrógenos favorecen la conducta agresiva en seres humanos, pero esta cuestión es más difícil de estudiar en nuestra especie que en los animales de laboratorio. Los datos de estudios con niñas con hiperplasia suprarrenal congénita y con gemelas dicigóticas que han compartido el útero con un hermano varón sugieren que la exposición prenatal a los andrógenos favorece que se manifiesten conductas agresivas en una etapa posterior de la vida. Las investigaciones sugieren que el principal efecto de los andrógenos puede ser aumentar la motivación para conseguir dominar, y que el aumento de la agresión puede derivar de este efecto. En cualquier caso, no se puede concluir con certeza que un nivel elevado de andrógenos favorece la dominancia o si la dominación eficaz aumenta el nivel de andrógenos. Los estudios con monos sugieren que la testosterona y el alcohol tienen efectos sinérgicos, especialmente en animales dominantes. (Sinergia, término griego que significa «trabajar juntos», se refiere a la combinación de factores que resulta más eficaz que la suma de sus acciones individuales.) Quizás estos efectos se relacionan con la observación de que algunos hombres con historial de conducta violenta se vuelven más agresivos cuando beben.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Las fobias se pueden considerar ejemplos exagerados de respuestas emocionales condicionadas. Estas respuestas pueden ser, incluso, contagiosas: se pueden adquirir sin experimentar directamente el estímulo aversivo. Por ejemplo, un niño que vea a uno de sus padres mostrar síntomas de miedo ante un perro puede llegar a tener también una reacción de temor ante este. ¿Piensa el lector que algunos prejuicios pueden aprenderse también de este modo?
2. Imagine que un hombre sufrió un daño cerebral tal que destruyó su corteza prefrontal ventral, y poco después empezó a presentar conductas antisociales. Un día, mientras estaba en el coche esperando que el semáforo se pusiera en verde, vio a un hombre con el que había discutido violentamente cruzar la calle enfrente de él. De repente, aceleró, atropelló a hombre y le mató. ¿Debería su daño cerebral ser un factor a tener en cuenta en la investigación y el juicio? ¿Por qué sí o por qué no?
3. Desde el punto de vista de la evolución, la conducta agresiva y la tendencia a dominar desempeñan una función útil. En particular, aumentan la probabilidad de que tan solo los animales más sanos y vigorosos se reproduzcan. ¿Puede pensar en ejemplos de efectos buenos y malos de dichas tendencias en los miembros de nuestra propia especie?

booksmedicos.org

Comunicación de las emociones

En el apartado anterior se han descrito las emociones como respuestas (comportamentales, neurovegetativas y hormonales) organizadas que preparan al animal para hacer frente a las situaciones ambientales que se le presentan, como los acontecimientos que suponen una amenaza para el organismo. Para nuestros primeros antepasados anteriores a los mamíferos, sin duda las emociones no eran nada más que eso. Pero con el tiempo se desarrollaron otras respuestas, con nuevas funciones. Muchas especies animales (incluida la nuestra) comunican sus emociones a otros mediante cambios posturales, expresiones faciales y sonidos no verbales (como suspiros, gemidos y gruñidos). Estas expresiones desempeñan una útil función social: indican a otros individuos cómo nos sentimos y —aún más importante— lo que es probable que hagamos. Por ejemplo, advierten a un rival de que estamos furiosos o indican a los amigos que estamos tristes y que agradeceríamos que alguien nos ofreciera consuelo y apoyo. En muchas especies, indican la posibilidad de que exista un peligro o de que esté ocurriendo algo interesante. En este apartado se analiza esta expresión y comunicación de las emociones.

Expresión facial de las emociones: respuestas innatas

Charles Darwin (1872-1965) sugirió que las expresiones humanas de emoción han evolucionado a partir de expresiones similares en otros animales. Según él, las expresiones emocionales son respuestas innatas, no aprendidas, compuestas por un complejo conjunto de movimientos, principalmente de los músculos faciales. Así, la expresión de burla de un hombre y los gruñidos de un lobo son patrones de respuesta determinados biológicamente, ambos controlados por mecanismos cerebrales innatos, igual que toser y estornudar. (Por supuesto, los hombres pueden sonreír con desprecio y los lobos pueden gruñir por motivos muy diferentes.) Algunos de estos movimientos se parecen a las conductas en sí mismas y podrían haber evolucionado a partir de ellas. Por ejemplo, al gruñir se muestran los dientes, y esto puede considerarse una anticipación de la acción de morder.

Darwin basó sus conclusiones de que las expresiones de emoción eran innatas en la observación de sus hijos y en su correspondencia con personas de varias culturas aisladas de distintas partes del mundo. Darwin planteó que si las personas de todo el mundo, aunque estén muy aisladas, muestran las mismas expresiones faciales de las emociones, estas expresiones han de ser heredadas, no aprendidas. El argumento lógico es el siguiente: los grupos de personas que están aislados durante muchos años desarrollan lenguajes distintos. Por lo tanto, podemos decir que las palabras utilizadas por las personas son arbitrarias: no hay ninguna razón biológica que justifique el uso de determinadas palabras para representar determinados conceptos. Sin embargo, si las expresiones faciales son heredadas, deberían adoptar aproximadamente la misma forma en personas de todas las culturas, a pesar de su aislamiento. Y, de hecho, Darwin encontró que personas de distintas culturas utilizaban los mismos patrones de movimientos de los músculos faciales para expresar un determinado estado emocional.

Las investigaciones llevadas a cabo por Ekman y sus colaboradores (Ekman y Friesen, 1971; Ekman, 1980) tienden a confirmar la hipótesis de Darwin según la cual la expresión facial de la emoción se sirve de un repertorio innato, típico de la especie, de movimientos de los músculos faciales. Por ejemplo, Ekman y Friesen (1971) estudiaron la capacidad de los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea para reconocer las expresiones faciales de emoción que hacían los individuos occidentales. Los sujetos no tuvieron problemas para hacerlo y ellos mismos hicieron expresiones faciales que los occidentales reconocían con facilidad. En la Figura 11.14 se presentan cuatro fotografías obtenidas a partir de grabaciones de vídeo de un hombre de esta tribu. En ellas se muestra su reacción ante historias destinadas a provocar expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira y desagrado. Seguramente el lector no tendrá ninguna dificultad para reconocer cuál es cuál (véase la ***Figura 11.14***).

Puesto que personas que no habían mantenido contacto previo entre ellas habían utilizado las mismas expresiones faciales, Ekman y Friesen concluyeron que estas expresiones constituían patrones de conductas no aprendidas. Por el contrario, diferentes culturas emplean diferentes palabras para expresar determinados conceptos, por tanto, la producción de estas palabras no implica respuestas innatas, sino que ha de aprenderse.

Otros investigadores han comparado las expresiones faciales de niños ciegos con las de niños con visión normal. Su razonamiento era que si las expresiones de ambos grupos eran similares, entonces las expresiones son propias de nuestra especie y no requieren aprendizaje por imitación. De hecho, las expresiones faciales de niños ciegos y con visión normal son muy similares (Woodworth y Schlosberg, 1954; Izard, 1971). Además, un estudio de las expresiones emocionales en personas que competían (y ganaban o perdían) en pruebas deportivas de los Juegos Paralímpicos de 2004 no encontró diferencias entre las expresiones de deportistas con ceguera congénita, con ceguera adquirida y con visión (Matsumoto y Willingham, 2009). Así pues, tanto los estudios transculturales como las investigaciones con personas ciegas confirman que estas expresiones faciales de las emociones son innatas.

www.medi

booksmedicos.org

FIGURA 11.14 Expresiones faciales de un miembro de una tribu de Nueva Guinea

Expresiones faciales de un miembro de una tribu al oír las siguientes historias: (a) «Ha venido tu amigo y estás contento». (b) «Tu hijo ha muerto». (c) «Estás enfadado y a punto de pelearte». (d) «Estás viendo un cerdo muerto que yace aquí desde hace tiempo».

(Tomado de Ekman, P., *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village*. New York: Garland STPM Press, 1980. Reproducido con autorización.)

Un estudio de Sauter y cols. (2010) llegó a conclusiones parecidas. Los investigadores llevaron a cabo una versión local del estudio de Ekman y Friesen. Presentaron a angloparlantes europeos y a nativos de pueblos aislados del norte de Namibia grabaciones de sonidos consistentes en voces humanas sin palabras en situaciones que sería de esperar que indujeran emociones de ira, desagrado, miedo, tristeza, sorpresa o agrado. Se contaba una historia a los participantes, y a continuación oían dos grabaciones distintas (suspiros, gruñidos, risas y demás), una de las cuales sería apropiada para la emoción suscitada por la historia. Los miembros de ambas culturas no tuvieron problemas a la hora de elegir las grabaciones correctas de las personas de su cultura y de la otra (véase la ***Figura 11.15***).

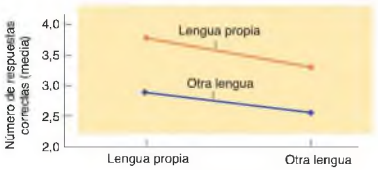


FIGURA 11.15 Identificación de las expresiones vocales no verbales de las emociones en distintas culturas

El gráfico muestra el número promedio de respuestas correctas en la identificación de grabaciones de voz de expresiones emocionales no verbales de angloparlantes y personas que hablan himba (habitantes del norte de Namibia) por parte de individuos cuya lengua materna era una de estas dos. La precisión en la identificación transcultural resultó prácticamente igual de buena que en la identificación intracultural.

(Basado en datos de Sauter et al., 2010.)

Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento

Una comunicación eficaz es un proceso bidireccional. Es decir, la capacidad para mostrar el estado emocional mediante cambios en la expresión resulta útil solo si otras personas son capaces de reconocerlos. De hecho, Kraut y Johnston (1979) observaron, sin interferir, a personas en circunstancias que probablemente les causarían alegría, y hallaron que las situaciones alegres (como hacer un *strike* jugando a los bolos, ver la puntuación del equipo de casa o experimentar un día bonito) solo producían signos sutiles de alegría cuando las personas se encontraban a solas. Sin embargo, cuando las personas estaban interactuando socialmente con otras, era mucho más probable que sonrieran. Por ejemplo, los jugadores de bolos que hacían un *strike* no solían sonreír cuando la bola alcanzaba los bolos, sino cuando se volvían hacia sus compañeros. Jones y cols. (1991) encontraron que incluso niños de 10 meses mostraban esta tendencia. (No, no estamos insinuando que se haya observado a los niños mientras jugaban a los bolos.)

El reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones de otra persona es generalmente automático, rápido y exacto. Tracy y Robbins (2008) encontraron que los observadores reconocen rápidamente breves expresiones de una variedad de emociones, y si a estos observadores se les daba más tiempo para pensar sobre la expresión que habían visto, mostraban muy poca mejora en su interpretación.

LATERALIZACIÓN DEL RECONOCIMIENTO DE LAS EMOCIONES

Reconocemos los sentimientos de los demás mediante la vista y el oído (viendo la expresión facial y oyendo el tono de voz y las palabras que eligen). Muchos estudios han puesto de manifiesto que el hemisferio derecho juega un papel más importante que el izquierdo en

booksmedicos.org

la interpretación de las emociones. Por ejemplo, Bowers y cols. (1991) encontraron que pacientes con una lesión en el hemisferio derecho tenían dificultad para producir o describir imágenes mentales de expresiones faciales de emociones. Se pidió a los sujetos que imaginaran la cara de alguien que estaba muy contento (o muy triste, enfadado o asustado). Después se les plantearon preguntas sobre la expresión facial —por ejemplo: *¿Parece que parpadea?, ¿tiene la frente fruncida?, ¿tiene las comisuras de los labios hacia arriba?*—. Las personas con una lesión en el hemisferio derecho tuvieron problemas para responder estas preguntas, pero podían responder con facilidad cuestiones sobre imágenes sin emoción, como: *¿Qué está más alejado del suelo, la rodilla de un caballo o la parte superior de su cola?,* o bien: *¿A qué número del uno al nueve se parece un cacahuete?*

Varios estudios de neuroimagen funcional han confirmado estos resultados. Por ejemplo, George y cols. (1996) hicieron que los sujetos de su estudio escucharan unas frases e identificaran su contenido emocional. En una de las condiciones, los sujetos tenían que escuchar el significado de las palabras y decir si estas describían una situación en la que uno se sentiría contento, triste, enfadado o impasible. En otra condición, los sujetos tenían que juzgar el estado emocional a partir del tono de voz. Los investigadores hallaron que la comprensión de la emoción a partir del significado de la palabra aumentaba la actividad de ambos lóbulos frontales, aunque más del izquierdo que del derecho, mientras que la comprensión de la emoción a partir del tono de voz provocaba un aumento de la actividad solo en la corteza prefrontal derecha (véase la ***Figura 11.16***).

Heilman, Watson y Bowers (1983) registraron el caso, particularmente interesante, de un hombre con un trastorno denominado *sordera pura para palabras,* causado por una lesión en la corteza temporal izquierda. (Este síndrome se describe en el Capítulo 14.) El paciente no podía comprender el significado del discurso, pero no tenía ninguna dificultad para identificar la emoción que expresaba la entonación. Este caso, al igual que el estudio llevado a cabo por George y cols. (1996), indica que la comprensión de las palabras y el reconocimiento del tono de la voz son funciones independientes.

FUNCIÓN DE LA AMÍGDALA Y DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Como vimos en el apartado anterior, la amígdala desempeña un papel especial en las respuestas emocionales. También podría tener un papel en el reconocimiento de las emociones. Por ejemplo, varios estudios han encontrado que las lesiones de la amígdala (como consecuencia de enfermedades degenerativas o de la intervención quirúrgica en trastornos epilépticos graves) deterioran la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de emoción, especialmente expresiones de miedo (Adolphs y cols., 1994, 1995; Young y cols., 1995; Calder y cols., 1996; Adolphs y cols., 1999). Además, estudios de neuroimagen funcional (Morris y cols., 1996; Whalen y cols., 1998) han hallado un gran aumento de la actividad de la amígdala cuando las personas están viendo fotografías de rostros que expresan miedo, y solo un pequeño aumento (o incluso disminución) cuando ven fotografías de caras felices. Sin embargo, aunque las lesiones de la amígdala afectan al reconocimiento visual de las expresiones faciales de emoción, varios estudios han demostrado que estas lesiones no parecen afectar la capacidad de reconocer emociones en el tono de voz (Anderson y Phelps, 1998; Adolphs y Tranel, 1999).

Varios estudios sugieren que la amígdala recibe información visual, que utilizamos para reconocer las expresiones faciales de la emoción, directamente desde el tálamo y no desde la corteza visual de asociación. Adolphs (2002) señala que la amígdala recibe aferencias visuales desde dos fuentes, una cortical y otra subcortical. Al parecer, el *input* subcortical (desde los tubérculos cuadrigéminos superiores y el *pulvinar,* un núcleo de gran tamaño del tálamo posterior) proporciona la información más importante para esta tarea. De hecho, algunas personas con ceguera debida a lesión de la corteza visual pueden reconocer expresiones faciales de emoción, *aunque no son conscientes de estar mirando el*

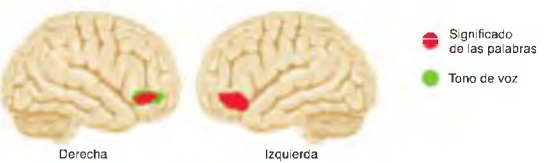


FIGURA 11.16 Percepción de las emociones

Imágenes de TEP que indican las regiones cerebrales que se activaron al escuchar la emoción que expresaba el significado de una palabra (en rojo) o un tono de una voz (verde).

(Trazados de la actividad cerebral de George et al., 1996.)

booksmedicos.org

rostro de la persona, un fenómeno conocido como **visión ciega afectiva** (De Gelder y cols., 1999; Anders y cols., 2004). Tamietto y cols. (2009) confirmaron que el «contagio emocional» puede producirse incluso sin ser conscientes de ello. Presentaron fotografías de caras que expresaban felicidad o miedo a los campos ciegos y con vista de personas con lesiones unilaterales de la corteza visual. Aunque las personas no refirieron haber visto una expresión emocional (ni siquiera una cara) en los campos ciegos, automáticamente adoptaban expresiones faciales propias que imitaban aquellas de las caras de las fotografías. La Figura 11.7 muestra la contracción del «músculo de la sonrisa» y un «músculo de fruncir el ceño» en estas condiciones. Hay que destacar que también se contraían los músculos apropiados cuando se presentaba la cara feliz o asustada al campo con vista («estímulos vistos») o al campo ciego («estímulos no vistos») (véase la ***Figura 11.17***).

Las personas pueden expresar emociones mediante lenguaje corporal al igual que mediante movimientos musculares de la cara (De Gelder, 2006). Por ejemplo, un puño cerrado podría acompañar a una expresión facial de enfado y una persona temerosa podría salir huyendo. Ver fotografías de cuerpos con posturas de temor activa la amígdala, al igual que ver caras asustadas (Hadjikhani y De Gelder, 2003). Meeren, Van Heijnsbergen y De Gelder (2005) confeccionaron fotografías modificadas por ordenador de personas que mostraban expresiones faciales de emociones que eran, o bien congruentes con la postura corporal de la persona (p. ej., una expresión facial de temor y una postura corporal de miedo), o bien incongruentes (p. ej., una expresión facial de ira y una postura corporal de miedo). Los investigadores pidieron a algunas personas que identificaran las expresiones faciales que se mostraban en las fotos y encontraron que las identificaciones eran más rápidas y más exactas cuando las expresiones faciales y corporales eran congruentes. En otras palabras, cuando miramos la cara de otra persona nuestra percepción de su estado emocional está afectada tanto por la postura corporal como por la expresión facial.

Como se expuso en el Capítulo 6, la corteza visual recibe información de dos sistemas neurales. El *sistema magnocelular* (llamado así debido a las capas de grandes células en el núcleo geniculado lateral del tálamo que transmiten información visual desde el ojo a la corteza visual) proporciona información sobre movimiento,

▷ **visión ciega afectiva** Capacidad de una persona que no puede ver objetos en su campo ciego para identificar acertadamente expresiones faciales de emoción, al tiempo que continúa no siendo consciente de percibirlas. Se debe a una lesión de la corteza visual.

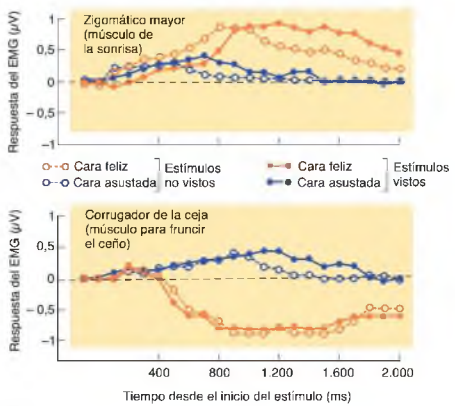


FIGURA 11.17 Imitación inconsciente de las expresiones faciales de emociones
Cuando los pacientes con lesiones unilaterales de la corteza visual veían fotografías de caras felices o asustadas, sonreían o fruncían el sueño cuando las fotografías eran presentadas a su campo con vista o al ciego, lo que indica que la información visual relativa a las expresiones emocionales puede producirse sin ser conscientes de ella.
(Basado en datos de Tamietto et al., 2009).

booksmedicos.org

profundidad y diferencias muy sutiles de luminosidad en la escena que tenemos ante nuestros ojos. Este sistema apareció en una etapa temprana de la evolución del cerebro de los mamíferos y proporciona a la mayoría de estos (p. ej., perros y gatos) una visión del mundo monocromática y algo borrosa. El sistema *parvocelular* (llamado así por las capas de pequeñas células que se encuentran en el núcleo geniculado lateral) se encuentra tan solo en algunos primates, incluido el ser humano, y nos permite la visión en color y la capacidad para detectar los pequeños detalles. Pues bien, la parte de la corteza visual de asociación responsable del reconocimiento de las caras, el *área facial fusiforme,* recibe información principalmente (pero no exclusivamente) del sistema parvocelular, mientras que la información que recibe la amígdala desde los tubérculos cuadrigéminos superiores y el núcleo pulvinar procede del sistema magnocelular, más primitivo.

En un ingenioso estudio de neuroimagen funcional, realizado por Vuilleumier y cols. (2003), se presentaron a un grupo de sujetos fotografías de rostros que mostraban expresiones neutras o de temor. Algunas fotografías eran normales, otras se habían filtrado mediante un programa de ordenador de modo que tan solo mostraban frecuencias espaciales altas, y otras se habían filtrado para que mostraran solo frecuencias espaciales bajas. (En el Capítulo 6 se definió el concepto de frecuencia espacial.) Como muestra la Figura 11.18, las frecuencias espaciales altas muestran pequeños detalles de transiciones entre luz y oscuridad, mientras que las frecuencias espaciales bajas muestran imágenes borrosas. Como el lector habrá deducido, estas fotos estimulan principalmente al sistema parvocelular o al magnocelular, respectivamente (véase ***Figura 11.18***).

El equipo de Vuilleumier halló que el área facial fusiforme era superior en el reconocimiento de caras individuales y usaba esencialmente la información de las frecuencias espaciales altas (del sistema parvocelular) para hacerlo. Por el contrario, la amígdala (así como los tubérculos cuadrigéminos superiores y el pulvinar, que le aportan información visual) podían reconocer una expresión de miedo basándose en la información de las frecuencias espaciales bajas (del sistema magnocelular), pero no en la de las frecuencias espaciales altas.

Krolak-Salmon y cols. (2004) registraron los potenciales eléctricos de la amígdala y de la corteza visual de asociación mediante electrodos implantados en personas a las que se estaba evaluando como candidatos a neurocirugía para subsanar un trastorno convulsivo epiléptico. Enseñaron a los sujetos fotografías de caras con una expresión neutra o una expresión de miedo, alegría o desagrado, y encontraron que las caras de temor producían la mayor respuesta y que la amígdala se activaba antes de que lo hiciera la corteza visual. Esta rápida respuesta apoya la conclusión de que

FIGURA 11.18 Participación de los sistemas magnocelular y parvocelular en la percepción emocional

Estímulos que utilizaron Vuilleumier y cols. (2003). El sistema magnocelular, más primitivo, responde a frecuencias espaciales (FE) bajas, mientras que el sistema parvocelular, que evolucionó más recientemente, responde a frecuencias espaciales altas.

(Tomado de Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., and Dolan, R. J. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 624-631.)

la amígdala recibe información visual del sistema magnocelular (que transmite la información muy rápidamente), lo que le permite reconocer las expresiones faciales de miedo.

Hasta ahora, los datos sugieren que la amígdala juega un papel indispensable en el reconocimiento de las expresiones faciales de miedo. Sin embargo, un estudio realizado por Adolphs y cols. (2005) sugiere que, en las condiciones apropiadas, otras regiones del cerebro pueden realizar esta tarea. Adolphs y sus colegas descubrieron que S. M., una mujer con daño bilateral de la amígdala, no podía mirar a los ojos cuando examinaba fotografías de caras. Spezio y cols. (2007) llevaron a cabo un estudio similar, pero en su caso registraron los movimientos oculares de S. M. mientras conversaba con otra persona. Al igual que en el estudio realizado por Adolphs y sus colaboradores, se encontró que S. M. no dirigía su mirada a los ojos de la otra persona, sino que pasaba más tiempo de lo normal mirando la boca de esa persona (véase la ***Figura 11.19***).

Por sí mismos, los ojos pueden transmitir una expresión de miedo (véase la ***Figura 11.20***). Así, un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Whalen y cols. (2004), demostró que ver los ojos con expresión de miedo que se muestran en la Figura 11.20 activaba

booksmedicos.org

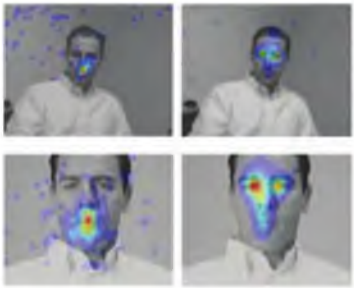


FIGURA 11.19 Fijación ocular tras lesión de la amígdala

Cartticad de fijaciones de la mirada en la cara de una persona que hicieron un paciente con lesión bilateral de la amígdala (paciente S. M.) y un sujeto normal. Los colores más cálidos indican mayor cantidad de fijaciones de la mirada. Obsérvese que el paciente S. M. no mira a los ojos de la otra persona.

(Tomado de Spezio, M. L., Huang, P.-Y. S., Caste li, F., ard Acolphs, R. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 3994-3997. Copyright 2007, The Society for Neurnience.)

la amígdala ventral, región que recibe la mayoría de las aferencias corticales y subcorticales a la amígdala. Así pues, el hecho de que S. M. no mirase a los ojos sugiere una causa de su dificultad para detectar solo esta emoción. De hecho, cuando Adolphs y sus colaboradores advirtieron a S. M. que mirase a los ojos de la cara que estaba examinando, esta pudo reconocer una expresión de miedo. No obstante, a no ser que se le recordara que lo hiciera, dejaba pronto de mirar a los ojos y volvía a

FIGURA 11.20 El blanco de los ojos en la percepción emocional

Los estímulos que se utilizaron en este estudio demuestran que el blanco de los ojos por sí mismo puede transmitir la impresión de una expresión de miedo.

(Tomado de Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., et al. *Science*, 2004, 306, 2061. Copyright 2004, American Association for the Advancement of Science.)

perder la capacidad de reconocer una expresión de miedo. Sería interesante saber si otras personas con lesión de la amígdala pueden también reconocer expresiones de miedo si se les dan instrucciones de mirar a los ojos.

PERCEPCIÓN DE LA DIRECCIÓN DE LA MIRADA

Perrett y su equipo (véase Perrett y cols., 1992) descubrieron una interesante función cerebral que podría estar relacionada con el reconocimiento de la expresión emocional. Estos investigadores pusieron de manifiesto que, en los monos, las neuronas del surco temporal superior (STS) están implicadas en el reconocimiento de la dirección de la mirada de otros monos (o incluso de las personas). Encontraron que algunas neuronas de esta región respondían cuando el mono miraba fotografías del rostro de un mono o de una persona, pero solo si la mirada de la cara de la fotografía estaba orientada hacia una dirección determinada. Por ejemplo, la Figura 11.21 muestra el nivel de actividad de una neurona que respondía cuando el rostro humano miraba hacia arriba (véase la ***Figura 11.21***).

¿Por qué es importante la mirada para reconocer las emociones? En primer lugar, es importante saber si una determinada expresión emocional va dirigida hacia uno mismo o hacia otra persona. Por ejemplo, una expresión de enfado dirigida hacia uno mismo significa algo muy distinto que una expresión similar dirigida hacia otra persona. Y si alguien muestra signos de miedo, la expresión nos puede resultar una advertencia útil, pero solo si podemos intuir qué es lo que está mirando la otra persona. De hecho, Adams y Kleck (2005) encontraron que las personas reconocían más rápidamente la ira si los ojos de la otra persona se dirigían directamente al observador, y el miedo si se dirigían a cualquier otro lado. Como indica Blair (2008), una expresión de enfado dirigida directamente al observador indica que la otra persona quiere que el observador deje de hacer lo que está haciendo.

Al parecer, la neocorteza que rodea al STS proporciona este tipo de información. Las lesiones de dicha región alteran la capacidad de los monos para discriminar la dirección de la mirada de otro animal, pero no su capacidad para reconocer el rostro de otros animales (Campbell y cols., 1990; Heywood y Cowey, 1992). Como se expuso en el Capítulo 6, la corteza parietal posterior (el destino final de la vía dorsal del análisis visual) se ocupa de percibir la localización de los objetos en el espacio. En un estudio de neuroimagen funcional, de Pelphrey y cols. (2003), se pidió a los sujetos que observaran un dibujo animado de una cara. Cuando la dirección de la mirada cambiaba, se observaba un aumento de actividad en el STS derecho y en la corteza parietal posterior. Posiblemente, las conexiones entre las neuronas del STS y la corteza parietal hacen posible que la orientación de la mirada de otra persona dirija la propia atención a una localización determinada del espacio.

booksmedicos.org

FIGURA 11.21 Célula que responde a la dirección de la mirada

Respuestas de una neurona individual de la corteza vecina al surco temporal superior del cerebro de un mono. La célula respondió más intensamente cuando se le presentó al mono una fotografía de una cara mirando hacia arriba.

(Tomado de Perrett, D. I., Harries, M. H., Mistlin, A. J., et al. *International Journal of Comparative Psychology*, 1992, 4, 25-55.)

FUNCIÓN DE LA IMITACIÓN EN EL RECONOCIMIENTO DE LAS EXPRESIONES EMOCIONALES: EL SISTEMA DE NEURONAS ESPEJO

Adolphs y cols. (2000) descubrieron un posible nexo entre la somatestesia y el reconocimiento emocional. Recogieron información computarizada sobre la localización del daño cerebral en 108 pacientes con lesiones cerebrales localizadas y relacionaron dicha información con la capacidad del paciente para reconocer e identificar expresiones faciales de emoción. Encontraron que el deterioro más grave de esta capacidad se debía a lesiones en la corteza somatosensitiva del hemisferio derecho (véase la ***Figura 11.22***), y sugirieron que, al ver la expresión facial de una emoción, nos imaginamos inconscientemente a nosotros mismos haciendo esa expresión. Pero a menudo hacemos algo más que imaginarnos haciendo la misma expresión —en realidad, imitamos lo que vemos—. Adolphs y sus colaboradores sugieren que la representación somatosensitiva de lo que se siente es lo que hace que la expresión que se percibe proporcione las señales que utilizamos para reconocer la emoción que expresa la cara que estamos viendo. En apoyo de esta hipótesis, Adolphs y sus colegas sugieren que la capacidad de los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho para reconocer expresiones faciales de miedo se relaciona con su capacidad para percibir estímulos somatosensitivos. Esto es, los pacientes con alteraciones somatosensitivas (causadas por una lesión del hemisferio derecho) también tenían dificultades para reconocer las emociones.

Hussey y Safford (2009) revisan una cantidad considerable de datos científicos que respaldan esta hipótesis (llamada hipótesis *simulacionista*). Por ejemplo, los estudios de neuroimagen han mostrado que las regiones encefálicas activadas al observar determinadas expresiones emocionales también se activan cuando esas expresiones se imitan. Además, un estudio de Pitcher y cols. (2008) empleó la estimulación magnética transcraneal para alterar la actividad normal de las regiones encefálicas implicadas en la percepción visual de caras o en la percepción de la retroalimentación somatosensitiva de la propia cara de uno. Encontraron que la alteración de *cualquiera* de esas regiones reducía la capacidad del individuo de reconocer las expresiones faciales de la emoción. Por último, en un estudio de Oberman y cols. (2007), se pidió a algunas personas que sostuvieran un

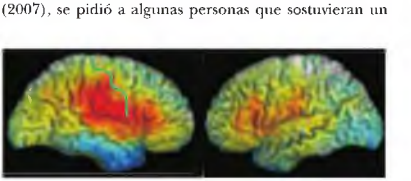


FIGURA 11.22 Daño cerebral y reconocimiento de expresiones faciales de emoción

Estas imágenes generadas por ordenador muestran el rendimiento de las personas con daño cerebral localizado en el reconocimiento de las expresiones faciales de emociones. Las áreas coloreadas demarcan el lugar de las lesiones. Las lesiones que se siguieron de un buen rendimiento aparecen en tonos azules; las que resultaron en un mal rendimiento se muestran en rojo y amarillo.

(Tomado de Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., and Damasio, A. R. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 2683-2690.)

booksmedicos.org

bolígrafo entre los dientes de tal modo que interfería con la sonrisa. Cuando lo hicieron, tenían problemas para reconocer expresiones faciales de felicidad, pero no expresiones de desagrado, miedo o tristeza, en las que participa la parte superior de la cara más que en la sonrisa.

Estamos empezando a conocer los circuitos neurales que aportan este tipo de retroalimentación. En el Capítulo 8 se ha descrito el papel de las *neuronas espejo* en el control del movimiento. Las neuronas espejo se activan cuando un animal realiza una conducta determinada o cuando ve a otro animal realizándola, y posiblemente participan en el aprendizaje imitativo. Dichas neuronas, que se localizan en el área premotora ventral del lóbulo frontal, reciben aferencias del surco temporal superior y la corteza parietal posterior. Como vimos en el Capítulo 8, el circuito se activa cuando vemos a otra persona realizar una acción dirigida a conseguir un fin y la retroalimentación de dicha actividad nos ayuda a entender qué es lo que esa persona intenta conseguir. Carr y cols. (2003) sugirieron que el sistema de neuronas espejo, que se activa cuando observamos movimientos faciales de otras personas, nos proporciona la retroalimentación que nos ayuda a entender cómo se sienten los demás. Dicho de otro modo, el sistema neural espejo puede estar implicado en nuestra capacidad para empatizar con las emociones de los otros. (Hablaremos más de la empatía en el último apartado de este capítulo.)

Una enfermedad neurológica conocida como síndrome de Moebius aporta más apoyo a esta hipótesis. Este síndrome es una patología congénita que implica un desarrollo anómalo de los nervios craneales sexto *(abducens)* y séptimo (facial), y que provoca parálisis facial e incapacidad de realizar movimientos oculares laterales. Debido a esta parálisis, las personas afectadas por el síndrome de Moebius no pueden representar las expresiones faciales de la emoción y, además, tienen dificultades para reconocer las expresiones emocionales de otras personas (Cole, 2001). Quizá su incapacidad para producir las expresiones faciales de las emociones les impide imitar las expresiones de otras personas, y la falta de retroalimentación interna desde el sistema motor a la corteza somatosensitiva haga mucho más difícil la tarea de reconocimiento.

En el Capítulo 8 se han descrito investigaciones sobre las *neuronas audiovisuales*, neuronas que responden ante los *sonidos* de determinadas acciones y ante la visión de dichas acciones. Warren y cols. (2006) obtuvieron datos de que las neuronas audiovisuales también juegan un papel en la comunicación de las emociones. Los investigadores pidieron a voluntarios que hicieran sonidos emocionales en respuesta a escenas escritas que presentaban situaciones que se esperaba que evocaran triunfo, entretenimiento, miedo y desagrado. Se les pidió que no dieran respuestas verbales, como «puaj» o «yupi», sino que se limitaran a dar respuestas vocales no verbales. Estos sonidos se presentaron a los sujetos mientras se les hacía una exploración con RMf, y esta mostró que al escuchar las vocalizaciones emocionales se activaban las mismas regiones del cerebro que se activaban ante las expresiones faciales de dichas emociones. En otras palabras, cuando escuchamos a otras personas hacer sonidos emocionales no verbales, nuestro sistema de neuronas espejo se activa y la retroalimentación de dicha activación puede contribuir a que reconozcamos las emociones que expresan dichos sonidos.

DESAGRADO

Y ahora algo completamente diferente. Diversos estudios han encontrado que el daño de la corteza de la ínsula y los núcleos basales perjudica la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de desagrado (Sprengelmeyer y cols., 1996, 1997; Calder y cols., 2000). Además, en un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Wicker y cols. (2003), se encontró que tanto percibir un olor desagradable como ver la cara de una persona con una expresión de desagrado activan la corteza de la ínsula. El desagrado (o disgusto, literalmente «mal gusto») es una emoción provocada por algo que sabe o que huele mal, o por una acción que consideramos de mal gusto (en sentido figurado, no literal). El desagrado produce una expresión facial muy característica: si quiere ver un buen ejemplo, mire la Figura 11.14d. Como se ha expuesto en el Capítulo 7, en la ínsula se halla la corteza gustativa primaria, por lo que quizá no es una coincidencia que esta región esté también involucrada en el reconocimiento del «mal gusto».

En un estudio de neuroimagen funcional, de Thielscher y Pessoa (2007), se pidió a los sujetos que presionaran una de dos palancas para indicar si la expresión facial que veían era de desagrado o de miedo. Las expresiones variaban de intensidad y una de ellas era de carácter neutro, sin indicar ni miedo ni desagrado. No obstante, se les pidió a los sujetos que presionaran una de las dos palancas en cada ensayo, indicando desagrado o miedo. Cuando los sujetos veían caras que expresaban desagrado, se activaban la corteza de la ínsula y parte de los núcleos basales. Lo que resultó particularmente interesante era que incluso cuando los sujetos estaban viendo una expresión neutra, si presionaban la palanca de «desagrado» se activaban las regiones del «desagrado» en el cerebro.

Los resultados de una encuesta *online* presentada en la web de la British Broadcasting Corporation Science sugieren que la emoción de desagrado tiene sus orígenes en la prevención de enfermedades. En la encuesta se presentaron pares de fotografías, pidiendo a las personas que indicasen las fotos que les resultaban más desagradables. Los que respondieron dijeron que las que parecían tener un posible riesgo de enfermedad eran las que les resultaban más desagradables. Por ejemplo, un

booksmedicos.org

líquido amarillo con el que se ha empapado un tejido se parece más a un fluido corporal que un líquido azul (véase la ***Figura 11.23***).

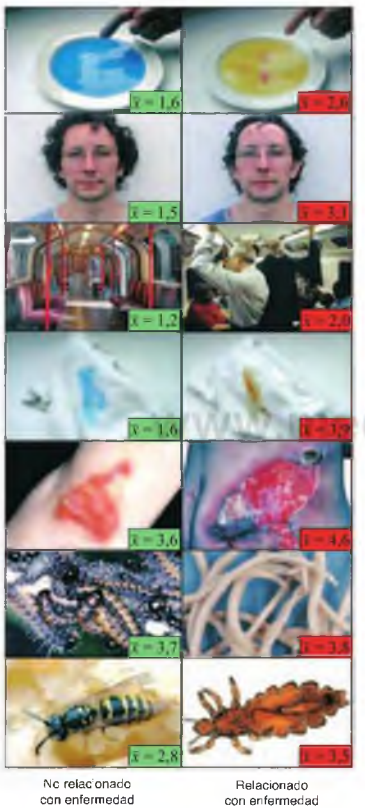


FIGURA 11.23 Enfermedad y desagrado

Pares de fotografías con alta o baja relación con amenaza de enfermedad, utilizadas en el sondeo *online* de la página web de ciencia de la BBC. Los números en rojo o verde indican la valoración media (intervalo = 1 a 5) que h cieron los sujetos que contestaron al sondeo.

(Tomado de Curtis, V., Aunger, R., and Rabie, T. *Biology Letters*, 2004, 271. S131-S133.)

Base neural de la comunicación de las emociones: expresión

Las expresiones faciales de las emociones son automáticas e involuntarias (aunque, como hemos visto, pueden modificarse por las normas sociales de manifestación). No es fácil producir una expresión facial realista de una emoción cuando realmente no sentimos lo que pretendemos expresar. De hecho, Ekman y Davidson han confirmado una antigua observación hecha por un neurólogo del siglo XIX, Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne, según la cual las sonrisas de felicidad genuina, en contraposición con las sonrisas falsas o las sonrisas sociales que se hacen para felicitar a alguien, implican la contracción de un músculo cercano a los ojos, la parte lateral del músculo *orbicularis oculi* (también denominado ahora «músculo de Duchenne») (Ekman, 1992; Ekman y Davidson, 1993). Como dijo Duchenne, «el primero [el músculo cigomático mayor] obedece a la voluntad, pero el segundo [el *orbicularis oculi*] solo interviene para manifestar las emociones agradables del alma; la... falsa alegría, la risa fingida, no pueden provocar la contracción de este último músculo» (Duchenne, 1862/1990, p. 72) (véase la ***Figura 11.24***). La dificultad que tienen los actores para reproducir de manera voluntaria una expresión facial convincente de emoción es una de las razones que llevó a Konstantin Stanislavsky a elaborar su sistema de *actuación metódica*, en el que los actores intentan imaginarse a sí mismos en una situación capaz de provocarles la emoción deseada. Cuando se evoca dicha emoción, la expresión facial surge de manera natural (Stanislavsky, 1936).

Esta observación se ve confirmada por dos trastornos neurológicos con síntomas complementarios (Hopf, Mueller-Forell y Hopf, 1992; Topper, Kosinski y Mull, 1995; Urban y cols., 1998). El primero, la **parálisis facial intencional,** se debe a lesión de la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara, o de las fibras que conectan esta región con el núcleo motor del nervio facial, que controla los movimientos de los músculos responsables de la expresión facial. (*Paresia,* del griego «dejar ir», se refiere a una parálisis parcial.) Lo interesante de esta parálisis facial intencional consiste en que el paciente no puede mover voluntariamente los músculos faciales, pero sí puede expresar una emoción genuina con esos músculos. Por ejemplo, la Figura 11.25a muestra a una mujer que intenta separar los labios y mostrar los dientes, pero, debido a la lesión de la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara, no puede mover la parte izquierda del

parálisis facial intencional Dificultad para mover voluntariamente los músculos faciales. Se debe a una lesión en la región de la corteza motora primaria en la que se representa la cara o de sus conexiones subcorticales.

booksmedicos.org

FIGURA 11.24 Una sonrisa artificial

Fotografía del doctor Duchenne estimulando eléctricamente los músculos de la cara de un voluntario de modo que provocaba la contracción de los músculos que rodean la boca que se activan durante la sonrisa. Sin embargo, como descubrió Duchenne, una verdadera sonrisa implica también a los músculos que rodean los ojos.

rostro. Sin embargo, cuando se ríe (Figura 11.25b), ambos lados de la cara se mueven con normalidad (véanse las ***Figuras 11.25a*** y ***11.25b***). En cambio, la **parálisis facial emocional** se debe a lesión de la región de la ínsula de la corteza prefrontal, de la sustancia blanca del lóbulo frontal o de partes del tálamo. Este sistema conecta con el sistema responsable de los movimientos voluntarios de los músculos faciales en el bulbo raquídeo o en la región caudal de la protuberancia. Las personas con este trastorno pueden mover los músculos faciales de manera voluntaria, pero no pueden expresar emociones con el lado afectado. La Figura 11.25c muestra a un hombre que separa los labios para mostrar los dientes, lo que no le supone ningún problema. En la Figura 11.25d aparece el mismo hombre sonriendo: como puede verse, solo levanta la parte izquierda de la boca. El paciente había sufrido un accidente cerebrovascular que le había lesionado la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo (véanse las ***Figuras 11.25c*** y ***11.25d***). Estos dos síndromes indican claramente que los mecanismos cerebrales responsables de los movimientos voluntarios de los músculos faciales son diferentes de los mecanismos que controlan la expresión involuntaria y automática de las emociones mediante los mismos músculos.

FIGURA 11.25 Parálisis emocional e intencional

(a) Una mujer con parálisis facial intencional debida a una lesión del hemisferio derecho intenta separar los labios y mostrar los dientes. Solo responde el lado derecho de su cara. (b) La misma mujer muestra una auténtica sonrisa. (c) Un hombre con parálisis facial emocional causada por una lesión del hemisferio izquierdo muestra los dientes. (d) El mismo hombre sonriendo. Solo responde el lado izquierdo de su cara.

(Tomado de Hopf, H. C., Mueller-Forell, W., and Hopf, N. J., *Neurology*, 1992, 42, 1918-1923.)

Varios estudios han investigado los mecanismos cerebrales implicados en la risa, una expresión de emoción más intensa que la sonrisa. Arroyo y cols. (1993) informaron del caso de un paciente que tenía crisis epilépticas acompañadas de carcajadas vacías —es decir, el paciente se reía, pero no estaba ni feliz ni divertido—. Se le realizaron registros con electrodos profundos que revelaron que la crisis comenzaba en la región anterior de la circunvolución cingulada izquierda. La extirpación

▷ **parálisis facial emocional** Falta de movimientos de los músculos faciales en respuesta a las emociones en personas que no tienen dificultades para mover voluntariamente estos músculos. Se debe a una lesión de la corteza prefrontal de la ínsula, de la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal o de regiones del tálamo.

booksmedicos.org

de un tumor no canceroso localizado en la proximidad puso fin tanto a las crisis como a las carcajadas vacías. Los autores sugieren que la corteza cingulada anterior podría estar implicada en el movimiento muscular que produce la risa. Shammi y Stuss (1999) hallaron que la lesión de la corteza prefrontal ventromedial derecha alteraba la capacidad de las personas para comprender —y divertirse con— los chistes. Veamos, por ejemplo, el siguiente chiste:

El vecino del señor S. se le acerca y le pregunta: «¿Vas a usar tu máquina cortacésped esta tarde?». «Sí, voy a usarla», contesta el señor S.

¿Cuál de las siguientes alternativas completa el chiste?

a) «¡Oops!», exclama mientras tropieza con un rastrillo que casi le da en la cara.
b) «¡Estupendo!, entonces... no necesitarás tus palos de golf; me los llevaré prestados».
c) «¡Ah, bien!, ¿puedes prestármela cuando hayas terminado?».
d) «Los pájaros no dejan de comerse las semillas de mi césped».

La respuesta divertida, por supuesto, es la (b). Pero las personas con lesión en la corteza ventromedial prefrontal normalmente eligen la (a), probablemente porque esta payasada tiene aspectos que les recuerdan el humor que han visto en el pasado. Ciertamente, no acaban de entender el chiste.

En un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Goel y Dolan (2001), se encontró que diferentes tipos de chistes activaban diferentes regiones cerebrales, pero todos activaban una región: la corteza prefrontal ventromedial derecha. En otro estudio de neuroimagen funcional, de los mismos autores, se les presentaron a los sujetos chistes socialmente aceptables y socialmente inaceptables realizados con dibujos animados (los chistes inapropiados tenían un alto contenido sexual que algunos sujetos consideraron ofensivo). Los investigadores hallaron que, cuanto más divertidos eran los chistes, causaban una activación creciente de varias regiones, entre ellas el núcleo *accumbens* (una región implicada en el refuerzo y la recompensa) y la CPFvm derecha; mientras que los chistes cada vez más trasgresores de las normas sociales producían una activación creciente de varias regiones, incluyendo la amígdala derecha y la corteza orbitofrontal izquierda (véase la ***Figura 11.26***).

Como vimos en el apartado anterior, el hemisferio derecho desempeña un papel más importante en el reconocimiento de las emociones a partir de la voz y de la expresión facial de otras personas (especialmente, de las emociones negativas). Pues la misma especialización hemisférica parece ser válida para la expresión de las emociones. Cuando las personas demuestran emociones con sus músculos faciales, el lado izquierdo de la cara suele mostrar una expresión más intensa. Por ejemplo, Sackheim y Gur (1978) cortaron en dos mitades, izquierda y derecha, las fotografías de personas que estaban expresando una emoción; prepararon imágenes en espejo de cada una de ellas y las unieron, produciendo las llamadas *caras híbridas* o quiméricas (de la mítica *Quimera*, un monstruo que respiraba fuego y cuyo cuerpo tenía una parte de cabra, otra de león y otra de serpiente). Encontraron que las mitades del lado izquierdo eran más expresivas que las del lado derecho (véase la ***Figura 11.27***). Dado que el control motor es contralateral, estos resultados sugieren que el hemisferio derecho es más expresivo que el izquierdo.

Moscovitch y Olds (1982) llevaron a cabo observaciones de personas en situaciones más naturales, como restaurantes y parques, y vieron que el lado izquierdo de la cara parecía manifestar con más intensidad las expresiones de emoción. Confirmaron estos resultados en el laboratorio, al analizar los vídeos de personas que estaban contando historias tristes o cómicas. En una revisión de la

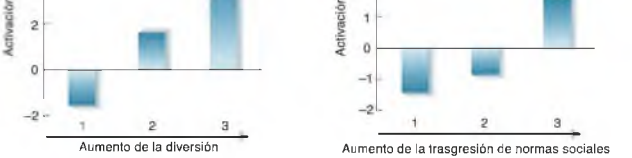


FIGURA 11.26 Humor y trasgresión de las normas sociales

Activación, medida con RMf, de la corteza prefrontal ventromedial derecha y la corteza orbitofrontal izquierda al ver chistes con un grado creciente de diversión y un grado creciente de trasgresión de normas sociales.

(Basado en datos de Goel and Dolan, 2007.)

booksmedicos.org

FIGURA 11.27 Caras híbridas

(a) Foto original. (b) Composición duplicando la parte derecha de la cara del hombre. (c) Composición duplicando la parte izquierda de la cara del hombre.

(Reproducido con autorización de *Neuropsychologia*, 16, H. A. Sackeim and R. C. Gur, Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. Copyright 1978, Pergamon Press.)

literatura realizada por Borod y cols. (1998), se recogieron otros 48 estudios que tenían resultados semejantes.

Utilizando la técnica de las figuras híbridas, Hauser (1993) observó que los macacos de la India, al igual que los seres humanos, expresan las emociones con más intensidad con el lado izquierdo del rostro. Los análisis de grabaciones de vídeo pusieron de manifiesto igualmente que las expresiones emocionales se inician antes en el lado izquierdo de la cara. Estos hallazgos sugieren que la especialización hemisférica de la expresión emocional surgió antes de que apareciera nuestra propia especie. En la Figura 11.28 se presentan seis fotogramas de las muecas de miedo de un mono, expresadas en el curso de una interacción con un mono más dominante (véase la ***Figura 11.28***).

Las lesiones del hemisferio izquierdo no suelen afectar a las expresiones vocales de emoción. Por ejemplo, las personas con afasia de Wernicke (que se describirá en el Capítulo 14) suelen modular su voz en función del estado de ánimo, aunque las palabras que emiten carecen de sentido. Por el contrario, las lesiones del hemisferio derecho sí que deterioran la expresión, tanto mediante los músculos faciales como mediante el tono de voz, de las emociones.

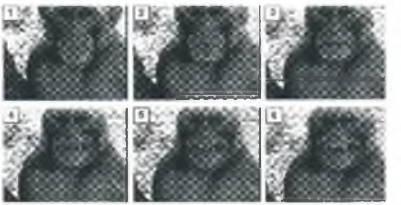


FIGURA 11.28 Expresión emocional y hemisferio derecho

Secuencias sucesivas de una cinta de vídeo de un macaco de la India que muestran una mueca de miedo en respuesta a la interacción con un mono más dominante. El movimiento comienza en el lado izquierdo de la cara, controlado por el hemisferio derecho.

(Tomado de Hauser, M. D., *Science*, 1993, 261, 475-477. Copyright 1993, American Association for the Advancement of Science.)

Vimos en el apartado anterior que la amígdala está implicada en el reconocimiento de la expresión facial de la emoción. Sin embargo, las investigaciones indican que *no* está implicada en la *expresión* emocional. Anderson y Phelps (2000) cuentan el caso de S. P., una mujer de 54 años a quien se le había extirpado la amígdala derecha como tratamiento de una crisis epiléptica grave. Debido a una lesión preexistente en la amígdala izquierda, en la operación se le realizó una amigdalectomía bilateral. Después de la operación, S. P. perdió la capacidad de reconocer las expresiones faciales de miedo, pero no tenía dificultad para reconocer las caras de los individuos y podía identificar con facilidad rostros de hombre o de mujer y calcular acertadamente su edad. Un aspecto especialmente interesante es que las lesiones de la amígdala no afectaban la capacidad de S. P. de producir sus propias expresiones faciales de miedo: no tenía dificultades para expresar con precisión miedo, ira, felicidad, tristeza, desagrado y sorpresa. Dicho sea de paso, cuando vio fotografías de sí misma mostrando miedo, no pudo decir qué emoción había expresado su rostro.

RESUMEN INTERMEDIO

Comunicación de las emociones

Los seres humanos (y los miembros de otras especies) comunicamos nuestras emociones principalmente a través de gestos faciales. Darwin creía que las expresiones de este tipo eran innatas —que estos movimientos musculares eran patrones comportamentales heredados—. Ekman y sus colaboradores llevaron a cabo estudios transculturales con miembros de una tribu de Nueva Guinea, y sus resultados apoyaron la hipótesis de Darwin.

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

El reconocimiento de la expresión emocional de otras personas implica más al hemisferio derecho que al izquierdo. Estudios con personas normales han puesto de manifiesto que juzgamos mejor las expresiones faciales o el tono de voz cuando la información se presenta al hemisferio derecho que cuando se presenta al hemisferio izquierdo. Las exploraciones con TEP realizadas cuando las personas juzgan la emoción transmitida mediante la voz muestran que el hemisferio derecho se activa más que el izquierdo. Los estudios de personas con lesiones cerebrales en uno de los dos hemisferios corroboran dichos hallazgos. Además, indican que el reconocimiento de un rostro en particular implica a circuitos neurales diferentes de los que se requieren para reconocer la expresión facial de la emoción. Por último, la amígdala interviene en el reconocimiento de la expresión facial de las emociones: las lesiones de la amígdala alteran esta capacidad, y las imágenes de TEP muestran un aumento de actividad en la amígdala cuando un sujeto está llevando a cabo esta tarea. La capacidad para juzgar las emociones por el tono de voz de una persona no resulta afectada.

La amígdala recibe información visual magnocelular (sistema primitivo) de los tubérculos cuadrigéminos superiores y el núcleo pulvinar, y esta información se utiliza para hacer juicios sobre las expresiones de temor. Debido a este *input*, las personas con lesiones de la corteza visual que desembocan en ceguera en parte del campo visual pueden, sin embargo, reconocer expresiones faciales de emociones que se presenten en el campo ciego, fenómeno que se denomina visión ciega afectiva. También podemos reconocer las emociones que expresan las posturas corporales o el movimiento de una persona, y la amígdala recibe y procesa asimismo este *input*. Una de las razones por las que la lesión bilateral de la amígdala afecta al reconocimiento de las expresiones faciales de temor parece ser la incapacidad de mirar a los demás a los ojos.

La dirección de la mirada de una persona que expresa una emoción tiene valor informativo. Las neuronas del surco temporal superior responden a la dirección de la mirada y transmiten esta información a otras partes del cerebro, entre ellas, la amígdala. Las neuronas espejo de la corteza premotora ventral reciben información visual concerniente a la expresión facial de otras personas que activa los circuitos neurales responsables de dichas expresiones. La retroalimentación de esta actividad, que se puede transmitir a la corteza somatosensitiva, nos ayuda a comprender las intenciones emocionales de otras personas. Las lesiones de los núcleos basales y de la corteza de la ínsula perjudican el reconocimiento de las expresiones faciales de desagrado, y los estudios de neuroimagen funcional muestran un aumento de actividad en la corteza de la ínsula (que contiene la corteza gustativa primaria) cuando las personas huelen olores desagradables o contemplan rostros que manifiestan desagrado.

Las expresiones faciales de las emociones (y otras conductas estereotipadas, como la risa y el llanto) son casi imposibles de simular. Por ejemplo, tan solo una sonrisa auténtica de placer causa la contracción de la parte lateral del *orbicularis oculi* (músculo de Duchenne). La circunvolución cingulada anterior, al parecer, participa en el control de los aspectos motores de la risa, mientras que la apreciación del humor, al parecer, involucra a la corteza prefrontal ventromedial. Las expresiones genuinas de emoción están controladas por circuitos neurales especiales. La mejor prueba de esta afirmación la aportan los síndromes complementarios de parálisis facial intencional y parálisis emocional. Las personas con parálisis facial emocional pueden mover los músculos faciales de forma voluntaria, pero no en respuesta a una emoción; mientras que las personas con parálisis facial intencional muestran los síntomas opuestos. Además, la mitad izquierda del rostro de las personas —y del rostro de los monos— suele ser más expresiva que la mitad derecha.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Cree que es importante ser capaz de reconocer las emociones de otras personas? ¿Por qué? Imagine que ya no puede reconocer las expresiones faciales de emociones en los otros. ¿Qué consecuencias le acarrearía esa pérdida?
2. Los novelistas escriben a veces que la sonrisa de alguien no alcanzó sus ojos. ¿Qué quieren decir con eso?

booksmedicos.org

Sentimientos de emoción

Hasta aquí se han examinado dos aspectos de las emociones: la realización de las pautas de respuesta ante la situación que provoca la emoción y la comunicación de estados emocionales a otros miembros de la especie. El último aspecto de la emoción que se aborda en este capítulo es el componente subjetivo: los sentimientos de emoción.

La teoría de James-Lange

William James (1842-1910), un psicólogo americano, y Carl Lange (1834-1900), un fisiólogo danés, sugirieron por separado explicaciones similares de las emociones, a las que la mayoría de las personas se refieren como la **teoría de James-Lange** (James, 1884; Lange, 1887). Básicamente, la teoría postula que las situaciones generadoras de emociones provocan una serie de respuestas fisiológicas apropiadas, como temblores, sudor y aumento de la frecuencia cardíaca, y también provocan conductas, como cerrar los puños o luchar. El cerebro recibe retroalimentación sensitiva de los músculos y los órganos que producen dichas respuestas, y es esta retroalimentación lo que constituye nuestra vivencia de la emoción.

James sostiene que nuestras sensaciones o vivencias emocionales están basadas en lo que vemos que estamos haciendo y en la retroalimentación sensitiva que recibimos de la actividad de nuestros músculos y órganos internos. Así, cuando vemos que estamos temblando y que nos sentimos mal, experimentamos miedo. En lo que respecta a las sensaciones o vivencias emocionales, somos observadores de nosotros mismos. Por lo tanto, los dos aspectos de las emociones tratados en las dos primeros apartados de este capítulo (las pautas de respuestas emocionales y las expresiones de las emociones) originan un tercer aspecto: los sentimientos o vivencias emocionales (véase la ***Figura 11.29***).

La descripción que hizo James del proceso de la emoción puede extrañarnos al parecer contradictoria con nuestra propia experiencia. Muchas personas piensan que experimentan las emociones directamente, internamente. Consideran que las manifestaciones externas de las emociones son acontecimientos secundarios. Pero ¿no le ha pasado alguna vez encontrarse en un enfrentamiento desagradable con otra persona y descubrir que está temblando, a pesar de no parecerle que el acontecimiento le afectara tanto? ¿No se ha sonrojado alguna vez en respuesta a algún comentario sobre usted hecho en público? ¿No se le han llenado los ojos de lágrimas alguna vez viendo una película cuando pensaba que no le estaba afectando? ¿Qué podemos concluir sobre sus estados emocionales en situaciones como estas? ¿Podemos ignorar la evidencia de nuestras propias reacciones fisiológicas?

FIGURA 11.29 La teoría de James-Lange de la emoción

Un acontecimiento en el entorno desencadena respuestas comportamentales, neurovegetativas y endocrinas. La retroalimentación de estas respuestas produce sentimientos emocionales.

Un conocido fisiólogo, Walter Cannon, criticó la teoría de James. Postuló que los órganos internos eran relativamente insensibles y que no tenían capacidad de responder rápidamente, por lo que la retroalimentación a partir de esos órganos no podía explicar nuestros sentimientos. Además, Cannon observó que, si se seccionan los nervios que aportan la retroalimentación desde los órganos internos al cerebro, no se altera la conducta emocional (Cannon, 1927). Sin embargo, las investigaciones posteriores indicaron que las críticas de Cannon no eran relevantes. Por ejemplo, aunque las vísceras no son sensibles a algunos tipos de estímulos, como cortes y quemaduras, aportan una retroalimentación mucho mejor de lo que Cannon sospechaba. Además, muchos de los cambios viscerales pueden ocurrir con la suficiente rapidez como para poder ser la causa de los sentimientos.

Cannon señaló que, si se seccionan los nervios que comunican los órganos internos con el sistema nervioso central, no se suprime la conducta emocional de los animales de laboratorio. Sin embargo, esta observación obvia el verdadero sentido de la teoría de James-Lange. No demuestra que la vivencia emocional persista tras

▷ **teoría de James-Lange** Teoría explicativa de la emoción que sugiere que las respuestas fisiológicas y comportamentales son provocadas directamente por las situaciones, y que los sentimientos se deben a la retroalimentación que producen dichas conductas y respuestas.

booksmedicos.org

esta manipulación quirúrgica (sino solo que las *conductas* emocionales se mantienen). No sabemos cómo se sienten los animales, solo sabemos que gruñen e intentan morder si son amenazados. En cualquier caso, James no atribuía todos los sentimientos a los órganos internos: también decía que la retroalimentación desde los músculos era importante. La amenaza puede hacer que el animal gruña y muerda, y la retroalimentación desde los músculos faciales y del cuello podría constituir un «sentimiento» de ira, incluso aunque se hubiera suprimido la retroalimentación desde los órganos internos. Pero no tenemos ningún medio para preguntar a los animales cómo se sienten.

La teoría de James es difícil de verificar experimentalmente, porque intenta explicar los *sentimientos*, no la causa de las respuestas emocionales, y los sentimientos son sucesos privados. Algunas pruebas anecdóticas apoyan su teoría. Por ejemplo, Sweet (1966) expuso el caso de un hombre al que se le seccionaron algunos nervios del sistema nervioso simpático de uno de los lados del cuerpo para tratar un trastorno cardiovascular. El hombre —un amante de la música— decía que la sensación de estremecimiento que sentía cuando escuchaba música ahora solo se daba en el lado del cuerpo no operado. Seguía disfrutando al escuchar música, pero la cirugía había alterado su reacción emocional.

En una de las escasas comprobaciones de la teoría de James, Hohman (1966) recogió datos de personas con lesiones de la médula espinal preguntándoles acerca de la intensidad de sus sentimientos. Si la retroalimentación es importante, cabe esperar que los sentimientos sean menos intensos cuando la lesión se localiza en un nivel más alto (es decir, más cerca del encéfalo) que cuando se sitúa en un nivel más bajo, porque en el nivel superior una lesión medular producirá insensibilidad en una región más extensa del cuerpo. De hecho, este resultado es precisamente el que encontró Hohman: cuanto más arriba estaba localizada la lesión, menos intensos eran los sentimientos. Como contaba uno de los sujetos de Hohman:

> Estoy sin hacer nada y empiezo a imaginarme cosas y siento mucha preocupación, pero se trata de poco más que del poder del pensamiento. Un día estaba solo en casa, en la cama, y se me cayó un cigarrillo que no alcanzaba a ver. Finalmente me las apañé para encontrarlo y apagarlo; podría haber ardido todo, pero lo curioso es que no me sentí nada afectado. No me asusté en absoluto, al contrario de lo que cabría esperar (Hohman, 1966, p. 150).

El caso de otro sujeto demostró que la conducta de enfado (una respuesta emocional) no parece depender del *sentimiento* emocional de enfado. En cambio, esta conducta es evocada por la situación (y por cómo la persona la valora), aunque la lesión de la médula espinal haya reducido la intensidad de los sentimientos de la persona.

> Ahora no tengo el sentimiento de activación física, es una especie de ira fría. A veces me comporto de manera airada cuando veo alguna injusticia. Grito, juro y clamo al cielo, porque me he dado cuenta de que, si no lo hago de vez en cuando, la gente se aprovecha de mí, pero no me sulfuro como solía hacerlo. Es una especie de ira mental (Hohman, 1966, p. 150).

Retroalimentación de las expresiones emocionales

James destacó la importancia de dos aspectos de las respuestas de emoción: las conductas emocionales y las respuestas neurovegetativas. Como hemos visto antes en este capítulo, un determinado grupo de músculos —los de la cara— nos ayudan a comunicar nuestro estado emocional a otras personas. Varios experimentos sugieren que la retroalimentación que aporta la contracción de los músculos faciales puede afectar al estado de ánimo de las personas e incluso alterar la actividad de su sistema neurovegetativo.

Ekman y sus colaboradores (Ekman, Levenson y Friesen, 1983; Levenson, Ekman y Friesen, 1990) pidieron a un grupo de sujetos que movieran determinados músculos faciales para simular las expresiones emocionales de miedo, ira, sorpresa, desagrado, tristeza y felicidad. No informaron a los sujetos sobre las emociones que estaban intentando producirles, sino solo de los movimientos que tenían que hacer. Por ejemplo, para simular miedo les decían: «Levante las cejas. Manténgalas levantadas y júntelas. Ahora, levante los párpados superiores y estire los inferiores. Ahora, estire los labios en sentido horizontal». (Estos movimientos producen una expresión facial de miedo.) Mientras que los sujetos hacían las expresiones que les pedían, los investigadores registraban varias respuestas fisiológicas controladas por el sistema neurovegetativo.

Las expresiones simuladas *alteraban* la actividad del sistema neurovegetativo. De hecho, distintas expresiones faciales producían patrones de actividad hasta cierto punto distintos. Por ejemplo, la ira aumentaba la frecuencia cardíaca y la temperatura de la piel; el miedo aumentaba la frecuencia cardíaca, pero disminuía la temperatura de la piel, y la felicidad disminuía la frecuencia cardíaca sin afectar a la temperatura de la piel.

¿Por qué un determinado patrón de movimientos de los músculos faciales habría de causar cambios en el estado de ánimo o en la actividad del sistema neurovegetativo? Quizás la conexión entre ambos es el resultado

booksmedicos.org

de la experiencia; en otras palabras, puede que el que ocurran determinados movimientos faciales junto con cambios en el sistema neurovegetativo ocasione un condicionamiento clásico, de tal manera que la retroalimentación de los movimientos faciales llega a ser capaz de provocar la respuesta neurovegetativa (y a producir un cambio en la emoción percibida). O quizás la conexión sea innata. Como hemos visto anteriormente, el valor adaptativo de las expresiones emocionales radica en que comunican sentimientos e intenciones a los demás. Las investigaciones revisadas en este capítulo sobre el papel de las neuronas espejo y de la corteza somatosensitiva sugieren que una de las maneras en que comunicamos sentimientos es mediante la imitación inconsciente.

Un estudio de Lewis y Bowler (2009) encontró que interferir con el movimiento muscular asociado a una emoción determinada reducía la capacidad de las personas de sentir esa emoción. Como sabe, la inyección de una solución muy diluida de toxina botulínica (Botox) en los músculos faciales reduce las arrugas de la piel causadas por la contracción crónica de esos músculos. Lewis y Bowler estudiaron a personas que habían recibido inyecciones de toxina botulínica en el músculo corrugador de la ceja, cuya contracción es la responsable de buena parte de la expresión facial de fruncir el ceño, asociada con emociones negativas. Descubrieron que estas personas mostraban un estado de ánimo significativamente menos negativo, comparado con aquellos que habían recibido otros tipos de tratamientos estéticos. Estos resultados, al igual que los descritos anteriormente en este apartado, indican que la retroalimentación de las expresiones faciales de una persona puede afectar a su estado de ánimo.

En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Damasio y cols. (2000), se pidió a un grupo de personas que recordaran y trataran de volver a experimentar episodios pasados de su vida que evocaran sentimientos de tristeza, alegría, ira y miedo. Los investigadores encontraron que recordar estas emociones activaba la corteza somatosensitiva y los núcleos de la parte superior del tronco cerebral involucrados en el control de los órganos internos y en la detección de las sensaciones que se reciben de ellos. Estas respuestas son ciertamente compatibles con la teoría de James. Como Damasio y sus colaboradores indicaron:

> Las emociones forman parte de un mecanismo neural basado en estructuras que regulan el estado actual del organismo ejecutando acciones específicas mediante el sistema muscular esquelético, que van desde expresiones faciales y posturales a conductas complejas, y produciendo sustancias químicas y respuestas neurales destinadas al medio interno, las vísceras y los circuitos neurales del telencéfalo. Las consecuencias de tales respuestas se representan tanto en las estructuras de regulación subcorticales... como en la corteza cerebral..., y estas representaciones constituyen un aspecto crítico de la base neural de los sentimientos (p. 1.049).

Suponemos que, si James aún estuviera vivo, aprobaría esas palabras.

La tendencia a imitar las expresiones de otras personas parece ser innata. Field y cols. (1982) pidieron a un grupo de personas adultas que mostraran expresiones faciales delante de bebés. Se grabaron en vídeo las expresiones faciales de los bebés y posteriormente las evaluaron personas que desconocían la expresión que habían mostrado los adultos. Field y sus colaboradores hallaron que incluso los niños recién nacidos (con un promedio de edad de 36 horas) tendían a imitar las expresiones que veían. Es obvio que el efecto se producía en un momento demasiado temprano de la vida como para deberse a un aprendizaje. En la Figura 11.30 se presentan tres fotografías de las expresiones de un adulto y de las expresiones que provocan en un bebé. ¿Puede usted mirarlas sin cambiar su propia expresión, al menos un poco? (véase la ***Figura 11.30***).

FIGURA 11.30 Gestos de imitación en un bebé

Fotografías de caras felices, tristes y de sorpresa puestas por un adulto y respuestas del bebé.

(Tomado de Field, T., in *Development of Nonverbal Behavior in Children*, edited by R. S. Feiman. New York: Springer-Verlag, 1982. Reproducido con autorización).

booksmedicos.org

Quizás la imitación proporciona una de las vías por las que los organismos comunican sus emociones —y evocan sentimientos de empatía—. Por ejemplo, si vemos a alguien con aspecto triste, tendemos a asumir una expresión triste. La retroalimentación de nuestra propia expresión nos ayuda a ponernos en el lugar de la otra persona y aumenta la probabilidad de que respondamos ofreciendo consuelo o ayuda. Y quizás una de las razones por las que obtenemos placer al hacer sonreír a otro es que su sonrisa *nos* hace sonreír y sentirnos felices nosotros mismos. De hecho, en un estudio de neuroimagen funcional de Pfeizer y cols. (2008), se encontró que, cuando niños normales de 10 años de edad miraban e imitaban expresiones emocionales, se observaba un aumento de actividad en el sistema frontal de neuronas espejo. Además, el nivel de activación neural se relacionaba positivamente con medidas de las conductas de empatía de los niños y sus habilidades de relación con otras personas.

RESUMEN INTERMEDIO

Sentimientos

Desde tiempos remotos, las personas han reconocido que las emociones se acompañan de sentimientos que parecen surgir del interior del cuerpo, lo que probablemente impulsó el desarrollo de teorías fisiológicas de la emoción. James y Lange sugirieron que las emociones eran básicamente respuestas ante situaciones. La retroalimentación aportada por las reacciones fisiológicas y comportamentales ante situaciones generadoras de emociones daría lugar a los sentimientos; así pues, los sentimientos serían el *resultado*, no la *causa*, de las reacciones emocionales. Un estudio de Hohman, llevado a cabo con personas con una lesión de la médula espinal, apoya la teoría de James-Lange: personas que ya no podían sentir las reacciones de la mayor parte de su cuerpo decían que ya no experimentaban estados emocionales intensos.

Ekman y sus colaboradores han demostrado que incluso la simulación de una expresión emocional provoca cambios en la actividad del sistema neurovegetativo. Quizás la retroalimentación de estos cambios explique por qué una emoción puede ser «contagiosa»: vemos que alguien sonríe con placer, imitamos esa sonrisa y la retroalimentación interna hace que nos sintamos, al menos, algo más felices. La tendencia a imitar las expresiones faciales de otros parece ser una consecuencia de la actividad del sistema cerebral de neuronas espejo.

CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Algunas personas son más conscientes de sus propias reacciones corporales que la mayoría de la gente. ¿Qué efecto tendrá esa sensibilidad sobre su estado de ánimo?
2. ¿Se le ocurre alguna ventaja evolutiva del hecho de que los lactantes humanos sean capaces de imitar las expresiones faciales emocionales de los adultos?

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Explique los componentes conductuales, autónomos y hormonales de una respuesta emocional, y la función de control que tiene la amígdala sobre ellos.
2. Detalle las características, las funciones y el control neuronal de la conducta agresiva.
3. Explique la función de la corteza prefrontal ventral en el análisis de las situaciones sociales, y los efectos de las lesiones de esta región.
4. Describa el control hormonal de la agresión en los machos y la agresión en las hembras.
5. Explique los efectos de los andrógenos sobre la conducta agresiva humana.
6. Explique los estudios transculturales sobre la expresión y percepción de las emociones.
7. Describa el control neuronal del reconocimiento de la expresión emocional en personas sanas y en aquellas con daño cerebral.
8. Explique el control neuronal de la expresión emocional en personas sanas y en aquellas con daño cerebral.
9. Detalle la teoría de James-Lange de los sentimientos de emoción y evalúe las investigaciones relevantes.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ EMOCIÓN Y ESTRÉS

La emoción y el estrés ejercen efectos notables sobre la cognición. Aunque son distintos, los circuitos neuronales responsables de la emoción y el estrés interaccionan entre sí. El módulo **Emoción y estrés** del encéfalo virtual le ayudará a observar las regiones encefálicas implicadas en la génesis y percepción de la emoción. También le ayudará a visualizar las regiones dedicadas a la producción de la respuesta al estrés.

booksmedicos.org

capítulo

12

Conducta de ingesta

Sumario

- **Mecanismos de regulación fisiológicos**
- **Ingesta de líquidos**
  - Algunos datos sobre el balance hídrico
  - Dos tipos de sed
  - Mecanismos neurales de la sed
  - ***Resumen intermedio***
- **Ingesta de alimentos: algunos datos sobre el metabolismo**
  - ***Resumen intermedio***
- **¿Qué inicia la conducta de comer?**
  - Señales ambientales
  - Señales del estómago
  - Señales metabólicas
  - ***Resumen intermedio***
- **¿Qué detiene la conducta de comer?**
  - Factores cefálicos
  - Factores gástricos
  - Factores intestinales
  - Factores hepáticos
  - Insulina
  - Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo
  - ***Resumen intermedio***
- **Mecanismos cerebrales**
  - Tronco del encéfalo
  - Hipotálamo
  - ***Resumen intermedio***
- **Obesidad**
  - Posibles causas
  - Tratamiento
  - ***Resumen intermedio***
- **Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa**
  - Posibles causas
  - Tratamiento
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

C. era un pequeño y frágil bebé. Se crió con dificultad, al parecer debido a que era demasiado débil. Durante varios años tuvo bajo peso. Su desarrollo motor y cognitivo fue mucho más lento de lo normal, a menudo parecía tener problemas para respirar y sus manos y pies eran notablemente pequeños. Al fin, su apetito pareció mejorar. Comenzó a ganar peso y pronto sobrepasó a otros niños de su edad. Anteriormente era pasiva y se portaba bien, pero se volvió difícil y exigente. También tenía comportamientos compulsivos —pellizcarse, coleccionar y alinear objetos— y protestaba violentamente cuando sus padres intentaban guardar algo.

El peor problema, sin embargo, era su apetito. Comía cualquier cosa que podía y nunca parecía satisfecha. Al principio, sus padres estaban tan contentos de ver que al fin ganaba peso que le daban comida cada vez que lo pedía. Pero, después de cierto tiempo, se hizo evidente que se estaba haciendo obesa. Un especialista diagnosticó su caso y dijo a los padres de C. que tendrían que limitarle estrictamente la ingesta de alimentos, ya que, debido a su debilidad muscular y su bajo metabolismo, solo necesitaba 1.200 calorías al día para mantener un peso normal. Pero C. estaba buscando comida todo el día. Arrasaba la nevera, hasta que sus padres pusieron un candado en ella y en la despensa donde guardaban los alimentos. Tenían que tener cuidado de cómo se deshacían de las sobras de comida, mondas de verduras o restos de carne, porque C. podía asaltar la basura y comérselos.

Cuando C. fue al colegio, volvió a engordar. Se comía rápidamente todo lo que hubiera en su bandeja y luego lo que sus compañeros de clase no habían terminado de comer. Si alguien dejaba caer comida al suelo cerca de ella, la recogía y también se la comía. Dadas las especiales necesidades de C., la escuela contrató a un ayudante para controlar su consumo de alimentos con el fin de asegurarse de que solo comiera la dieta hipocalórica que se le servía.

C. padecía un síndrome de Prader-Willi, causado por la eliminación de varios genes en un segmento del cromosoma 15, una región que parece estar implicada en la producción de proteínas esenciales para un normal funcionamiento del hipotálamo. Al parecer, la mayoría de los casos del síndrome de Prader-Willi se deben a accidentes fortuitos que tienen lugar durante la producción de los espermatozoides del padre. Como se verá en este capítulo, se han hecho grandes avances en el conocimiento de los mecanismos neurales y hormonales que controlan el apetito y regulan el peso corporal. Sin duda, pronto se sabrá cuáles de estos mecanismos están afectados en el síndrome de Prader-Willi.

Como dijo el fisiólogo Claude Bernard (1813-1878), «la constancia del medio interno es una condición necesaria para que se dé una vida libre». Esta conocida cita dice sucintamente qué tienen que ser capaces de hacer los organismos para poder sobrevivir en un ambiente que es hostil a las células vivas que los componen (es decir, vivir una «vida libre»): tienen que interponer una barrera entre sus células y el medio externo —en el caso de los mamíferos, esta barrera está compuesta por la piel y la mucosa—. Detrás de la barrera, han de regular la naturaleza del líquido interno que baña las células.

Las características fisiológicas de las células que constituyen nuestros cuerpos evolucionaron hace mucho tiempo, cuando estas células flotaban libremente en el océano. Básicamente, lo que ha desarrollado el proceso evolutivo es la capacidad de producir nuestra propia agua marina para bañar nuestras células, de añadir a esta agua marina el oxígeno y los nutrientes que nuestras células necesitan, y de eliminar de ella los desechos que, de no ser así, la contaminarían. Para realizar estas funciones contamos con los aparatos digestivo, respiratorio, circulatorio y excretor. También disponemos de las conductas necesarias para encontrar e ingerir alimentos y agua.

La regulación del líquido que baña nuestras células forma parte de un proceso llamado **homeostasis** («situación similar»). En este capítulo se examina cómo nosotros, los mamíferos, conseguimos el control homeostático de las características vitales de nuestro líquido extracelular mediante nuestra **conducta de ingesta:** la ingesta de alimento, agua y minerales como el sodio. En primer lugar estudiaremos las características generales de los mecanismos reguladores, luego analizaremos la ingesta de comida y de bebida y los mecanismos neurales responsables de estas conductas. Por último, consideraremos algunas investigaciones sobre los trastornos de alimentación.

homeostasis Proceso por el cual las sustancias y características corporales (como la temperatura y el nivel de glucosa) se mantienen en su nivel óptimo.

conducta de ingesta Ingesta de comida o de bebida.

booksmedicos.org

Mecanismos de regulación fisiológicos

Un mecanismo regulador fisiológico es aquel que mantiene la constancia de ciertas características internas del organismo frente a la variabilidad externa; por ejemplo, mantener una temperatura corporal constante pese a los cambios de temperatura ambiental. Un mecanismo regulador incluye cuatro características fundamentales: la **variable del sistema** (la característica que se ha de regular), un **valor fijo establecido** (el valor óptimo de la variable del sistema), un **detector,** que controla el valor de la variable del sistema, y un **mecanismo rectificador,** que devuelve la variable del sistema al valor fijo establecido.

Como ejemplo de un sistema regulador, consideremos el caso de una habitación cuya temperatura se regula mediante un radiador controlado a través de un termostato: la variable del sistema es la temperatura del aire de la habitación y el detector de esta variable es el termostato. Este dispositivo puede ajustarse de modo que los contactos del interruptor se cierren cuando la temperatura descienda respecto al punto de ajuste preestablecido (el valor fijo establecido). El cierre de los contactos pone en marcha el mecanismo rectificador—las bobinas del calentador— (véase la ***Figura 12.1***). Si la habitación se enfría por debajo del valor fijo establecido en el termostato, este pone en marcha el radiador, que, a su vez, calentará la habitación. El aumento de temperatura de la habitación hará que el termostato apague el radiador. Dicho proceso recibe el nombre de **retroalimentación negativa,** porque la actividad del mecanismo rectificador (la producción de calor) retroalimenta al termostato y hace que este apague el calentador. La retroalimentación negativa es una característica esencial de todos los sistemas reguladores.

Este capítulo analiza los sistemas reguladores implicados en las conductas de ingesta: beber y comer. Estas conductas constituyen mecanismos rectificadores que reponen las reservas de agua o de nutrientes almacenadas en el cuerpo. Dado el desfase entre la ingesta y la reposición de existencias en los almacenes, las conductas de ingesta están controladas por **mecanismos de saciedad,** así como por detectores que controlan las variables del sistema. La fisiología de nuestro aparato digestivo hace que sean necesarios mecanismos de saciedad. Por ejemplo, supongamos que se pasa un cierto tiempo en un ambiente cálido y seco, y el cuerpo pierde agua. Esta pérdida de agua hace que los detectores internos pongan en marcha el mecanismo rectificador: beber. En seguida, se bebe uno o dos vasos de agua y luego se deja de beber. ¿Qué es lo que detiene la conducta de ingesta? El agua está todavía en el aparato digestivo, aún no ha llegado al líquido que rodea a las células, donde se necesita. Por lo tanto, aunque el acto de beber lo iniciaron detectores que estiman la necesidad de agua que tiene el cuerpo, *lo detuvieron otros mecanismos*. Tiene que haber un mecanismo de saciedad que realmente diga: «Basta de agua, cuando el aparato digestivo la absorba en la sangre, repondrá por fin la necesidad del organismo». Pero los mecanismos de saciedad intervienen en la actividad del mecanismo rectificador (en este caso, el beber), no controlan las variables del sistema en sí mismas. Cuando se bebe una cantidad suficiente, los mecanismos de saciedad detienen la ingesta, *anticipando* el restablecimiento que luego ocurrirá (véase la ***Figura 12.2***).

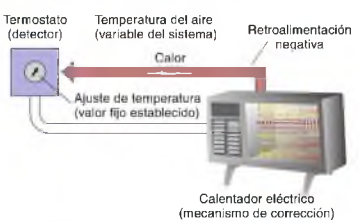


FIGURA 12.1 Ejemplo de un sistema regulador

Ingesta de líquidos

Para mantener el medio interno en su estado óptimo hay que beber agua cada cierto tiempo. En el presente apartado se describe cómo se controla este tipo de conducta de ingesta.

Algunos datos sobre el balance hídrico

Para que podamos comprender cómo se efectúa el control fisiológico de la ingesta de líquido tenemos que

variable del sistema Variable que está controlada por un mecanismo regulador, por ejemplo, la temperatura en un sistema de calefacción.
valor fijo establecido Valor óptimo de la variable del sistema en un mecanismo regulador.
detector En un proceso regulador, el mecanismo que indica cuándo la variable del sistema se desvía del valor fijo establecido.
mecanismo rectificador En un proceso regulador, el mecanismo que puede cambiar el valor de la variable del sistema.
retroalimentación negativa Proceso por el cual el efecto que produce una acción sirve para disminuirla o finalizarla. Una característica de los sistemas reguladores.
mecanismo de saciedad Mecanismo cerebral que causa el cese del hambre o de la sed. Se debe a un aporte adecuado de nutrientes o de agua.

booksmedicos.org

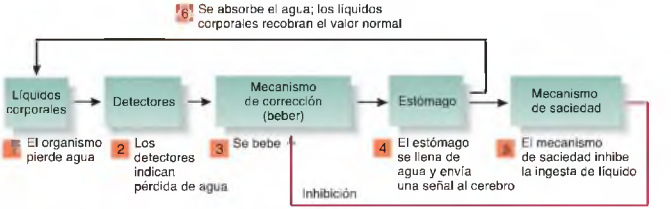


FIGURA 12.2 Esquema del sistema que controla la ingesta de líquido

saber algo acerca de los compartimentos de líquidos corporales y cómo se relacionan. El cuerpo contiene cuatro compartimentos principales de líquidos: uno de líquido intracelular y tres de líquidos extracelulares. Unos dos tercios del agua corporal están en el **líquido intracelular,** la porción fluida del citoplasma de las células. El resto es **líquido extracelular,** que incluye el **líquido intravascular** (el plasma sanguíneo), el **líquido cefalorraquídeo** y el **líquido intersticial.** El término *intersticial* significa «que está entre»; de hecho, el líquido intersticial es el que está entre nuestras células (es el «agua marina» que las baña). Teniendo en cuenta el objetivo de este capítulo, dejaremos a un lado el líquido cefalorraquídeo y nos centraremos en los otros tres compartimentos (véase la ***Figura 12.3***).

Dos de los compartimentos de líquidos corporales han de mantenerse dentro de unos límites precisos: el líquido intracelular y el líquido intravascular. El primero está controlado por la concentración de soluto en el líquido intersticial (*soluto* es una sustancia disuelta en una solución). En condiciones normales, el líquido intersticial es **isotónico** (de *isos,* «igual», y *tonos,* «tensión») respecto al líquido intracelular; es decir, la concentración de solutos en el interior de las células y en el líquido intersticial que las baña está equilibrada, de modo que el agua no tiende a entrar o salir de las células. Si el líquido intersticial pierde agua (se vuelve más concentrado, o **hipertónico**), el agua será expulsada de la célula. Por otra parte, si el líquido intersticial gana agua (se vuelve más diluido o **hipotónico**), el agua penetrará en las células. Ambas condiciones perjudican a la célula: una pérdida de agua la priva de su capacidad para realizar muchas de las reacciones químicas, y una ganancia puede causar la ruptura de su membrana. Por lo tanto, la concentración del líquido intersticial tiene que ser regulada de una forma muy precisa (véase la ***Figura 12.4***).

El volumen del plasma sanguíneo también ha de ser regulado con precisión debido a cómo funciona el corazón. Si la volemia (volumen sanguíneo) desciende excesivamente, el corazón no puede seguir bombeando la sangre de forma efectiva; si el volumen no se restaura, el resultado será una insuficiencia cardíaca. A este estado se le llama **hipovolemia,** literalmente

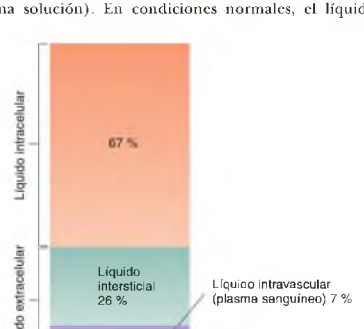


FIGURA 12.3 Tamaño relativo de los compartimentos de líquidos corporales

líquido intracelular Líquido que se encuentra en el interior de las células.
líquido extracelular Todos los líquidos corporales que se hallan en el exterior de las células: el líquido intersticial, el plasma sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo.
líquido intravascular Líquido que se encuentra dentro de los vasos sanguíneos.
líquido intersticial Líquido que baña las células, rellenando el espacio (los «intersticios») entre las células del cuerpo.
isotónico Con la misma presión osmótica que el contenido de una célula. Una célula inmersa en una solución isotónica ni pierde ni gana agua.
hipertónica Característica de una solución que contiene el suficiente soluto para que una célula inmersa en ella expulse agua de su interior mediante un proceso de ósmosis.
hipotónica Característica de una solución que contiene tan poco soluto que una célula inmersa en ella absorbe agua mediante un proceso de ósmosis.
hipovolemia Reducción del volumen de líquido intravascular.

booksmedicos.org

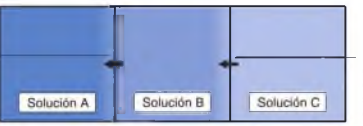


FIGURA 12.4 Efectos de las diferencias en la concentración del soluto sobre el movimiento de las moléculas de agua

«bajo volumen sanguíneo» (*-emia* viene de la palabra griega *haima*, «sangre»). El aparato vascular del organismo puede llevar a cabo ciertos ajustes ante la pérdida de volumen sanguíneo, contrayendo los músculos de las paredes de las venas y las arterias más pequeñas, con lo que se reduce el espacio para la circulación de la sangre; pero este mecanismo rectificador tiene determinados límites.

Las dos características importantes de los líquidos corporales —la concentración de soluto del líquido intracelular y la volemia— son controladas por dos conjuntos de receptores diferentes: un único grupo de receptores no podría operar, ya que uno de estos compartimentos de líquidos puede sufrir cambios sin que el otro resulte afectado. Por ejemplo, una pérdida de sangre obviamente reduce el volumen del líquido intravascular, pero esto no repercute en el volumen del líquido intracelular. Por otra parte, una comida salada aumentará la concentración de soluto del líquido intersticial, expulsando agua de las células, pero esto no ocasionará hipovolemia. Así pues, el organismo necesita dos conjuntos de receptores, uno para valorar la volemia y otro para valorar el volumen celular.

Dos tipos de sed

Como se acaba de ver, para que nuestro cuerpo funcione correctamente, el volumen de ambos compartimentos de líquidos —intracelular y extracelular— ha de ser regulado. La mayoría de las veces, ingerimos más agua y sodio del que necesitamos y los riñones excretan el excedente. No obstante, si los niveles de agua y sodio disminuyen demasiado, los mecanismos de rectificación —beber agua o ingerir sodio— se activan. Todos conocemos la sensación de sed, que ocurre cuando necesitamos ingerir agua. Pero el apetito de sal es mucho menos frecuente, ya que es difícil que *no* se obtenga suficiente sodio de la dieta, incluso si no se añade sal a la comida. Sin embargo, existen mecanismos para aumentar la ingesta de sodio, aun cuando raramente los miembros de nuestra especie recurren a ellos.

Puesto que la pérdida de agua tanto del compartimento de líquido intracelular como del intravascular estimula la conducta de beber, los investigadores han adoptado los términos *sed osmótica* y *sed volémica* para referirse a ello. El término *volémico* está claro: se refiere a la medición (medidas) del volumen del plasma sanguíneo. El término *osmótico* requiere una explicación más detenida, que se dará en el próximo apartado. En cuanto a la palabra *sed*, tiene diferentes significados en diferentes contextos. Así, su definición inicial alude a una sensación que dicen sentir las personas cuando están deshidratadas. Aquí se utiliza en un sentido descriptivo: puesto que no sabemos cómo se sienten otros animales distintos de los seres humanos, *sed* se refiere sencillamente a una tendencia a buscar agua y a beberla.

Nuestro cuerpo pierde agua continuamente, sobre todo por evaporación. Al respirar quedan expuestas al aire las superficies húmedas internas del aparato respiratorio; así pues, cada vez que respiramos se produce una pérdida de una pequeña cantidad de agua. Además, nuestra piel no es completamente impermeable: parte del agua pasa a través de sus capas y se evapora en su superficie. La humedad perdida por evaporación es, por supuesto, agua destilada pura. (Sudar también provoca la pérdida de agua, pero, como con el agua se pierde asimismo sal, se produce una necesidad tanto de sodio como de agua.) En la Figura 12.5 se ilustra cómo la pérdida de agua por evaporación deshidrata el compartimento de líquido intracelular, así como el intravascular. Para simplificar, en la figura solo se representan unas cuantas células y se ha exagerado mucho el volumen del líquido intersticial. El agua se pierde directamente del líquido intersticial, que se vuelve algo más concentrado que el intracelular o el intravascular. De este modo, el agua se extrae tanto de las células como del plasma sanguíneo. Finalmente, la pérdida de agua de las células y del plasma sanguíneo llega a ser tan intensa que provoca sed, tanto osmótica como volémica (véase la ***Figura 12.5***).

SED OSMÓTICA

La **sed osmótica** se origina cuando aumenta la tonicidad (concentración de soluto) del líquido intersticial. Dicho aumento expulsa el agua de las células y el volumen de

▷ **sed osmótica** Sed producida por un aumento de la presión osmótica del líquido intersticial en comparación con la del líquido intracelular, lo que produce deshidratación celular.

booksmedicos.org

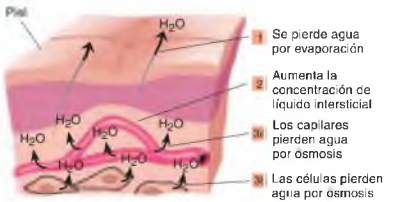


FIGURA 12.5 Pérdida de agua por evaporación

estas se reduce. El término *osmótico* se refiere al hecho de que los detectores están realmente respondiendo a (midiendo) los cambios de concentración del líquido intersticial que los rodea. La *ósmosis* es el movimiento de agua, a través de una membrana semipermeable, desde una región con baja concentración de soluto a otra con alta concentración.

La existencia de neuronas que responden a los cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial fue propuesta inicialmente por Verney (1947). Este autor sugirió que dichos detectores, a los que denominó **osmorreceptores,** eran neuronas cuya frecuencia de descarga estaba afectada por su nivel de hidratación. Esto es, si el líquido intersticial que las rodea se volvía más concentrado, perderían agua por ósmosis, y la constricción haría que se alterara su frecuencia de descarga, enviando señales a otras partes del cerebro.

Cuando comemos una comida salada, sentimos una sed puramente osmótica: la sal se absorbe del aparato digestivo y se incorpora al plasma sanguíneo, de ahí que el plasma se vuelva hipertónico. Este estado hace que se expulse el agua del líquido intersticial, lo que provoca que dicho compartimento se haga, asimismo, hipertónico, y así el agua sale de la célula. Los osmorreceptores responsables de la sed osmótica se localizan en una región conocida como *lamina terminalis* (o lámina terminal), situada delante de la parte ventral del tercer ventrículo, que contiene dos órganos *periventriculares* especializados: el *OVLT* y el *OST*. En el cerebro hay varios órganos periventriculares, regiones especializadas con abundante riego sanguíneo, ubicadas en torno al sistema ventricular. Ya conocemos uno de estos órganos: el área *postrema*, tratada en el Capítulo 2 (véase la ***Figura 12.6***).

osmorreceptor Neurona que detecta cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial que lo rodea.

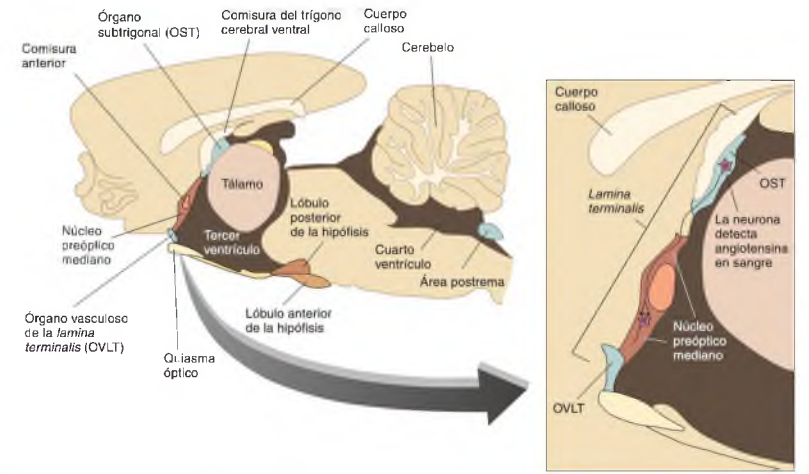
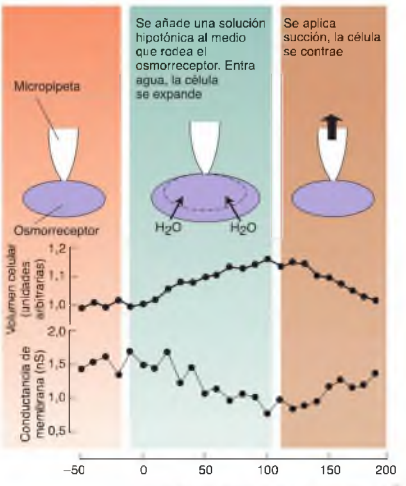
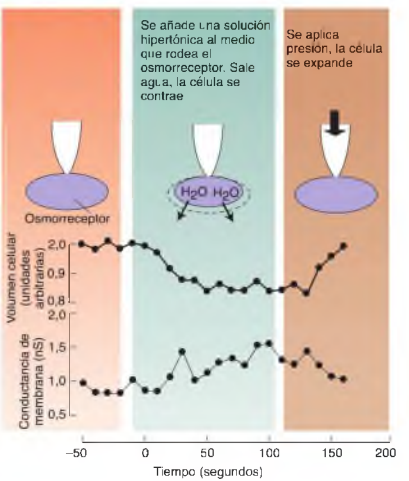


FIGURA 12.6 Órganos periventriculares

Sección sagital del cerebro de rata en el que se muestra la localización de los órganos periventriculares. *Recuadro:* circuito hipotético que conecta el órgano subtrigonal con el núcleo preóptico mediano.

booksmedicos.org





El **OVLT** (para su conocimiento, significa *órgano vasculoso de la lámina terminal*) y el **órgano subtrigonal (OST)**, al igual que los otros órganos periventriculares, se localizan fuera de la barrera hematoencefálica. Esto significa que las sustancias disueltas en la sangre pasan fácilmente al líquido intersticial del interior de estos órganos. Los datos existentes sugieren que la mayoría de los osmorreceptores responsables de la sed osmótica se localizan en el OVLT, pero algunos se hallan en el OST (McKinley y cols., 2004). El núcleo supraóptico del hipotálamo contiene osmorreceptores que controlan la secreción de vasopresina, hormona secretada por la hipófisis posterior que regula la excreción de agua por parte de los riñones.

La investigación respalda las características básicas de los osmorreceptores hipotéticos de Verney (Bourque, 2008). Zhang y cols. (2007) encontraron que los osmorreceptores son un tipo especial de mecanorreceptores que transducen las variaciones del volumen celular en cambios del potencial de membrana, y, por tanto, en la tasa de activación neuronal. También descubrieron que los filamentos de actina son necesarios para la sensibilidad de los osmorreceptores a las variaciones del volumen celular. (Recordará que los mecanorreceptores responsables de la detección de las vibraciones sónicas en el oído interno también contienen filamentos de actina.) Los investigadores colocaron una micropipeta en las membranas de osmorreceptores individuales y descubrieron que la aplicación de presión o la succión podían alterar el potencial de membrana de las células. Por ejemplo, si una célula estaba expuesta a una solución hipertónica, perdía agua y su potencial de membrana disminuía. Si se aplicaba presión entonces, el volumen de la célula aumentaba y el potencial de membrana volvía a la normalidad (véase la ***Figura 12.7***).

FIGURA 12.7 Acción de un osmorreceptor

Los filamentos de actina de los osmorreceptores encefálicos detectan variaciones en la concentración de solutos del líquido intersticial cuando la membrana celular se expande o se contrae. Las variaciones en el volumen celular provocan cambios en el potencial de membrana, que sirven de señal para la sed osmótica. (a) Cuando se añade una solución hipotónica al medio de cultivo de un osmorreceptor aislado, el volumen celular aumenta y el potencial de membrana disminuye. Seguidamente, al aplicar succión a través de la micropipeta, el volumen celular se reduce y el potencial de membrana aumenta. (b) Se observan los efectos contrarios cuando el volumen celular se reduce con una solución hipertónica y a continuación se incrementa aplicando presión a través de la micropipeta.

(Adaptado de Zhang, Z., Kindrat, A. N., Sharif-Naeini, R., and Bourque, C. W. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 4008-4013.)

booksmedicos.org

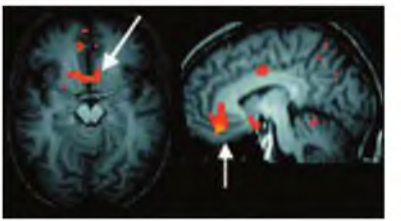
Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Egan y cols. (2003), encontró que la lámina terminal humana también parece contener osmorreceptores. Los investigadores administraron inyecciones intravenosas de una solución salina hipertónica a sujetos normales mientras se les realizaba una exploración cerebral de neuroimagen, y se observó una fuerte activación de varias regiones del cerebro, incluida la lámina terminal y la corteza cingulada anterior. Cuando se les permitió a los sujetos beber agua, lo hicieron y la mayoría dijo casi inmediatamente que se había calmado su sed. Simultáneamente, la actividad de la corteza cingulada anterior recobró los valores iniciales, aunque la actividad de la lámina terminal siguió siendo alta. Estos resultados sugieren que la actividad de la corteza cingulada anterior reflejaba la sed de los sujetos, que se aliviaba de inmediato al beber un sorbo de agua. (Como vimos en el Capítulo 7, la actividad de esta región se relaciona con la percepción que se tiene de lo desagradables que resultan los estímulos dolorosos.) Por el contrario, el hecho de que la lámina terminal siguiera activada reflejaba que el plasma sanguíneo seguía siendo hipertónico. Al fin y al cabo, se necesitan unos 20 minutos para que un sorbo de agua se absorba en la circulación general. Como vimos al comentar la Figura 12.2, la saciedad es un mecanismo de anticipación, que se desencadena por el hecho de beber, por lo que el descenso de la actividad de la corteza cingulada anterior parece reflejar la activación de este mecanismo de saciedad (véase la ***Figura 12.8***).

Otros dos estudios de neuroimagen funcional (Farrel y cols., 2006; Xiao y cols., 2006) confirman que la sed activa la corteza cingulada anterior. Un estudio de trazado de las conexiones neuronales, realizado por Hollis y cols. (2008), encontró que, en ratas, las neuronas osmorreceptivas del OVLT se conectan con la corteza cingulada a través de los núcleos de la línea media dorsales del tálamo. Esta vía entre los osmorreceptores del OVLT y la corteza cingulada probablemente es responsable de la activación observada en los estudios de neuroimagen funcional.

SED VOLÉMICA

La **sed volémica** se produce cuando disminuye el volumen del plasma sanguíneo (el volumen intravascular). Como se vio antes, cuando se pierde agua por evaporación se pierde de los tres compartimentos de líquidos: el intracelular, el intersticial y el intravascular. Por lo tanto, la evaporación produce tanto sed volémica como sed osmótica. Por otra parte, tanto la pérdida de sangre como el vómito y la diarrea ocasionan pérdida de volumen sanguíneo (hipovolemia) sin deshidratar el líquido intracelular.

La pérdida de sangre es la causa más evidente de la sed volémica en sí misma. Desde los tiempos más remotos, las crónicas de las batallas relatan que los supervivientes



(a) (b)

FIGURA 12.8 Sed osmótica

Imagen de RM funcional que muestra la activación cerebral que produce la sed osmótica. (a) La activación de la corteza cingulada anterior y el hipotálamo corresponde a la sensación de sed. (b) La activación de la lamina terminalis muestra la localización de los osmorreceptores en el cerebro.

(Tomado de Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F., et al. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 2004, 100, 15241-15246.)

heridos gritaban pidiendo agua. Además, dado que la hipovolemia implica una pérdida de sodio, así como de agua (esto es, el sodio contenido en el líquido isotónico que se ha perdido), la sed volémica también produce un apetito de sal.

Papel de la angiotensina. Los riñones contienen células capaces de detectar una disminución del flujo sanguíneo que les llega. La causa más habitual de esta reducción es la pérdida de volemia (volumen sanguíneo), por tanto, estas células detectan la existencia de hipovolemia. Cuando el flujo sanguíneo hacia los riñones disminuye, estos segregan una enzima llamada **renina,** que entra en la sangre, donde cataliza la conversión de una proteína denominada *angiotensinógeno* en una hormona llamada **angiotensina.** En realidad, existen dos formas de angiotensina: el angiotensinógeno se transforma en angiotensina I, que es convertida rápidamente por una enzima en

▷ **OVLT (órgano vasculoso de la lamina terminalis)** Órgano periventricular localizado en la zona anterior a la parte arteroventral del tercer ventrículo. Está inervado por capilares porosos y, por lo tanto, carece de barrera hematoencefálica.
▷ **órgano subtrigonal (OST)** Pequeño órgano situado en la confluencia de los ventrículos laterales, unido a la parte inferior del trígono cerebral. Contiene neuronas que detectan la presencia de angiotensina en la sangre y activan circuitos neurales que inician la ingesta de líquido.
▷ **sed volémica** Sed producida por hipovolemia.
▷ **renina** Hormona segregada por los riñones que convierte el angiotensinógeno contenido en la sangre en angiotensina.
▷ **angiotensina** Hormona peptídica que contrae los vasos sanguíneos. Causa la retención de sodio y agua, produciendo sed y apetito de sal.

booksmedicos.org

angiotensina II. La forma activa es la angiotensina II, que abreviaremos como *AII*.

La angiotensina II tiene varios efectos fisiológicos: estimula la secreción de hormonas por parte del lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) y la corteza suprarrenal, lo que hace que los riñones conserven agua y sodio, y esto a su vez aumenta la presión arterial, provocando la contracción de los músculos de las pequeñas arterias. Además, la AII ejerce dos efectos comportamentales: desencadena la conducta de beber y produce apetito de sal. Por lo tanto, una reducción del flujo sanguíneo de los riñones provoca una retención tanto de agua como de sodio en el organismo, ayuda a compensar sus pérdidas, reduciendo el tamaño de los vasos sanguíneos, y estimula al animal a encontrar e ingerir agua y sal (véase la ***Figura 12.9***).

McKinley y cols. (2008) describieron que, en ratones, una mutación dirigida contra el gen responsable de la producción de angiotensinógeno (y, por tanto, de AII), abolía la sed volémica y el gusto por la sal que normalmente la acompaña, sin afectar a la sed osmótica.

La hipertensión (presión arterial elevada) en ocasiones se debe a un exceso de secreción de renina —o, para ser más precisos, al aumento consecuente de los niveles sanguíneos de AII. El captopril, fármaco que bloquea la enzima que convierte la AI en AII, se usa frecuentemente para tratar tales formas de hipertensión—.

El pequeño B. comenzó a tomar sal. Siempre le gustó poner mucha sal en sus comidas, pero este deseo acabó por escapársele de las manos. Su madre se dio cuenta de que un paquete de sal solo duraba unos pocos días y una tarde sorprendió a B. en la cocina con el recipiente de sal en el estante cerca de él, comiéndose algo con la mano. ¡Era sa , sal pura! Le cogió la mano y se la sacudió para hacerle soltar la sal en el fregadero; luego puso el recipiente en un estante en el que B. no pudiera a canzarla. Este empezó a gritar y dijo: «¡Mamá, no me la quites, la necesito!». A la mañana siguiente, su madre oyó un ruido en la cocina y encontró a B. en el suelo y una silla caída cerca de él. Estaba claro que intentaba coger la sal. «¿Qué es lo que te pasa?», exclamó ella. B. se puso a llorar y dijo: «Por favor, mamá, ¡necesito sal!». Desconcertada, pero también conmovida por su angustia, alcanzó el salero y le echó un poco de sal en la mano, que él ingirió ansiosamente.

Tras consultar con el médico de cabecera, los padres de B. decidieron ingresarle en el hospital, donde se pudiera estudiar su extraña ansia. Pese a que B. se quejaba lastimosamente de que necesitaba sal, el equipo del hospital se aseguró de que no se le diera más de lo que normalmente necesita un niño. Intentó varias veces escaparse de su habitación, supuestamente para buscar algo de sal, pero se le llevó de vuelta y al fina se le encerró en ella. Por desgracia, B. murió antes de que se e pudiera hacer un examen concluyente.

El diagnóstico del ansia de B. llegó demasiado tarde para ayudarle. Un proceso patológico había provocado que sus glándulas suprarrenales dejaran de segregar a costerona, una hormona esteroide que estimula la retención de sodio en los riñones. Sin esta hormona, los riñones excretan una cantidad excesiva de sodio, lo que produce una disminución de la volemia. En el caso de B., el descenso de la volemia ocurrido al impedirle conseguir sal condujo a una bajada mortal de la presión arterial. Esta desgraciada historia ocurrió hace varias décadas; esperemos que hoy en día los médicos sepan reconocer un intenso deseo de sal como uno de los síntomas cardinales de una enfermedad suprarrenal carencial: hipoaldosteronismo.

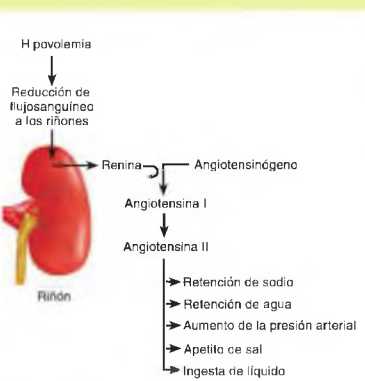


FIGURA 12.9 Detección de hipovolemia por el sistema renina-angiotensina

Mecanismos neurales de la sed

Como hemos visto, los osmorreceptores que inician la conducta de beber se localizan en el OVLT y en el OST. Al parecer, la lámina terminal es la parte del cerebro donde se integran las señales osmóticas y volémicas para regular la sed. La señal para la sed volémica depende de la angiotensina II. Como este péptido no atraviesa la barrera hematoencefálica, no puede afectar directamente a las neuronas encefálicas, excepto a aquellas situadas en uno de los órganos periventriculares. De

booksmedicos.org

hecho, las investigaciones indican que el órgano subtrigonal es donde actúa la angiotensina sanguínea para producir sed. Esta estructura debe el nombre a su localización, inmediatamente por debajo de la comisura del trígono ventral (véase de nuevo la ***Figura 12.6***).

Simpson, Epstein y Camardo (1978) descubrieron que dosis muy bajas de angiotensina directamente inyectadas en el OST provocaban la conducta de beber, y que la destrucción del OST o la inyección de una sustancia que bloquea los receptores de angiotensina abolían la ingesta de bebida que normalmente ocurre cuando se inyecta angiotensina en sangre. Por otra parte, Phillips y Felix (1976) observaron que la inyección de cantidades mínimas de angiotensina en el OST aumentaba la frecuencia de descarga de las neuronas individuales que allí se localizan; evidentemente, estas neuronas contienen receptores de angiotensina.

Las neuronas del órgano subtrigonal envían sus axones a otra parte de la lámina terminal, el **núcleo preóptico mediano** (no debe confundirse con el núcleo preóptico *medial*), un pequeño núcleo que rodea la parte frontal de la comisura anterior, un haz de fibras que conecta la amígdala con el lóbulo temporal anterior (véase el recuadro de la ***Figura 12.6***).

Basándose en estos datos, Thrasher y cols. (véase Thrasher, 1989) sugirieron que el núcleo preóptico mediano actúa como un sistema que integra la mayoría o todos los estímulos relacionados con la sed osmótica y la volémica. Como se acaba de ver, el núcleo preóptico mediano recibe información de neuronas del OST que responden a la angiotensina; además, este núcleo recibe información del OVLT (el cual contiene osmorreceptores) y del núcleo del fascículo solitario (que recibe información de los barorreceptores auriculares). Las lesiones excitotóxicas del núcleo preóptico mediano, que destruyen los somas celulares, pero no los axones restantes que atraviesa esta estructura, causan graves alteraciones de la sed osmométrica (Cunningham y cols., 1992). Según Thrasher y sus colaboradores, el núcleo preóptico mediano integra la información que recibe y, a través de sus conexiones eferentes con otras partes del cerebro, controla la conducta de beber (véase la ***Figura 12.10***).

Al parecer, la región de la lámina terminal juega un papel decisivo en la regulación de los líquidos también

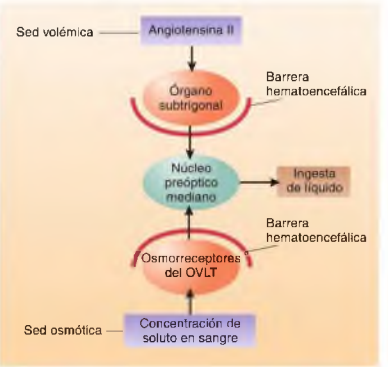


FIGURA 12.10 Circuitos neurales implicados en el control de la ingesta de líquido

No se muestran todas las conexiones y algunas de ellas pueden ser indirectas. Aunque la mayoría de los osmorreceptores se localizan en el OVLT (órgano vasculoso de la *lamina terminalis*), algunos se localizan en el órgano subtrigonal.

(Adaptado de Thrasher, T. N. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1989, 136, 141-150.)

en los seres humanos: como vimos anteriormente, las técnicas de neuroimagen funcional indican que la sed osmótica aumenta la actividad de esta región. Además, McIver y cols. (1991) comunicaron que el daño cerebral que afecta a esta región puede provocar *adipsia* —falta de apetito de líquidos—, y los pacientes dicen que no sienten sed, incluso después de que se les haya administrado una inyección de solución salina hipertónica. Para sobrevivir, tienen que obligarse a beber agua a intervalos regulares cada día, aun cuando no sientan la necesidad de hacerlo.

▷ **núcleo preóptico mediano** Pequeño núcleo situado en torno al cruce de fibras de la comisura anterior. Interviene en la sed estimulada por la angiotensina.

RESUMEN INTERMEDIO

Mecanismos de regulación fisiológicos e ingesta de líquidos

Un sistema regulador tiene cuatro características: una variable del sistema (la variable que ha de regularse), un valor fijo establecido (el valor óptimo de la variable del sistema), un detector para medir la variable del sistema, y un mecanismo de rectificación para

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

modificarla. Los sistemas de regulación fisiológicos, como el control de los líquidos y los nutrientes corporales, requieren un mecanismo de saciedad para anticipar los efectos del mecanismo rectificador, ya que los cambios que ocasionan las conductas de comer y de beber no ocurren hasta que pasa un periodo considerable de tiempo.

En el cuerpo hay tres compartimentos principales de líquidos: el intracelular, el intersticial y el intravascular. El sodio y el agua pueden atravesar con facilidad el líquido intravascular y el intersticial, pero el sodio no puede penetrar a través de la membrana celular. La concentración de soluto del líquido intersticial ha de regularse estrictamente. Si este se vuelve hipertónico, las células pierden agua; mientras que si se vuelve hipotónico, ganan agua. El volumen de líquido intravascular (plasma sanguíneo) tiene que mantenerse, asimismo, dentro de unos límites.

La sed osmótica ocurre cuando el líquido intersticial se hace hipertónico, al expulsar agua de la célula. Este fenómeno, que puede deberse a la evaporación de agua del cuerpo o a la ingestión de una comida salada, lo detectan osmorreceptores localizados en el OVLT, un órgano periventricular que se encuentra en la lámina terminal. La activación de estos osmorreceptores estimula la ingesta de líquido. Al parecer, la corteza cingulada anterior está implicada en la sensación de sed en los humanos.

La sed volémica se da junto con la sed osmótica cuando el cuerpo pierde líquidos por evaporación, si bien la sed volémica auténtica se debe a pérdida de sangre, vómitos o diarrea. Uno de los estímulos que provoca la sed osmótica es el descenso del flujo sanguíneo a los riñones, un suceso que desencadena la secreción de renina, que convierte la angiotensina plasmática en angiotensina I. Esta es convertida posteriormente en su forma activa, la angiotensina II, que actúa sobre las neuronas del OFS y estimula la sed. La hormona también aumenta la presión arterial y estimula la secreción de hormonas hipofisarias y suprarrenales que inhiben la secreción de agua y de sodio por parte de los riñones e inducen el apetito de sodio. (Se necesita sodio para que contribuya a restaurar el volumen del plasma.)

Un núcleo de la lámina terminal, el núcleo preóptico mediano, recibe e integra información osmótica y volémica. La información sobre la hipovolemia transmitida por la angiotensina llega directamente al núcleo preóptico mediano desde el OFS. La información osmótica llega a este núcleo desde los osmorreceptores del OVLT y del OFS. Las neuronas del núcleo preóptico mediano estimulan la ingesta de líquido gracias a sus conexiones con otras partes del cerebro. La corteza cingulada anterior también recibe información del OVLT a través del núcleo de la línea media dorsal del tálamo, por lo que esta región puede estar relacionada con la sensación de sed.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

¿Cómo se siente uno cuando tiene sed? Sabemos, sin duda, que tenemos sed, pero es difícil describir la sensación. (Por el contrario, la mayoría de las personas identifican la sensación de hambre como proveniente del estómago.) La sed no puede ser simplemente la sensación de sequedad de boca o garganta, ya que la verdadera sed nunca se calma tomando un pequeño sorbo de agua, que humedece la boca y la garganta igual de bien que lo hace uno grande.

Ingesta de alimentos: algunos datos sobre el metabolismo

Sin duda, comer es una de las cosas más importantes que hacemos y también puede ser una de las más placenteras. Gran parte de lo que un animal aprende a hacer está motivado por la lucha constante para obtener comida; así pues, innegablemente la necesidad de toma de alimentos ha modulado el desarrollo evolutivo de nuestra propia especie. En realidad, el control de la ingesta de alimentos es aún más complicado que el de la ingesta de líquidos y de sodio. Se puede conseguir el equilibrio hídrico mediante la ingesta de dos ingredientes, agua y cloruro sódico, pero, al comer, se ha de obtener una cantidad adecuada de carbohidratos, grasas, aminoácidos, vitaminas y otros minerales, además de sodio. De este modo, nuestras conductas de ingestión de comida resultan más complejas, como sucede con los mecanismos fisiológicos que las controlan.

El resto de este capítulo describe investigaciones acerca del control de la toma de alimentos: el metabolismo, la regulación del peso corporal, los factores ambientales y fisiológicos que dan principio y fin a una comida, así como los mecanismos neurales que supervisan el estado nutricional del organismo y controlan la conducta de ingesta. También se explican los trastornos más graves de la ingesta: la obesidad y la anorexia ner-

booksmedicos.org

viosa, trastornos que, pese a todos los esfuerzos realizados para comprender la fisiología de la ingesta, siguen siendo difíciles de tratar. Nuestra mayor esperanza para encontrar tratamientos eficaces reside en lograr conocer mejor la fisiología del metabolismo y de la conducta de toma de alimentos.

Como se vio en el análisis de la fisiología de la ingesta de líquidos, para poder comprender la fisiología de dicha conducta se necesita saber algo sobre los compartimentos de líquidos del organismo y la función de los riñones. Por lo tanto, no es de sorprender que este capítulo empiece examinando el metabolismo. Puede que el impulso inicial sea saltarse este apartado, pero, de hacerlo, se comprobará que no se pueden comprender los experimentos descritos después. Por ejemplo, las variables del sistema que hacen que un animal busque comida y la ingiera, obviamente, se relacionan con su metabolismo. En este apartado se estudiará este tema solo lo necesario para poder comprender dichos experimentos.

Al comer incorporamos a nuestro organismo moléculas que alguna vez formaron parte de otros organismos vivos, plantas y animales. Ingerimos dichas moléculas por dos motivos: para construir y mantener nuestros propios órganos y con el fin de obtener energía para los movimientos musculares y para mantener nuestro cuerpo caliente. En otras palabras, necesitamos materiales de construcción y combustible. Aunque la comida utilizada como material de construcción es esencial, aquí nos ocuparemos solo de la que se usa como combustible, puesto que la mayoría de moléculas que ingerimos se «queman» a fin de proporcionar la energía necesaria para movernos y mantener la temperatura corporal.

Nuestras células tienen que abastecerse de combustible y de oxígeno para poder mantenerse vivas. Obviamente, el combustible procede del tubo digestivo, y el hecho de que se encuentre allí se debe a la ingesta. Pero a veces el tubo digestivo está vacío; en realidad, la mayoría de nosotros nos levantamos por la mañana en ese estado. Luego ha de existir un depósito que almacene los nutrientes para mantener alimentadas a las células del cuerpo cuando los intestinos están vacíos. Y, efectivamente, existen dos depósitos de reservas, uno a corto y otro a largo plazo: en el primero se almacenan carbohidratos; en el segundo, grasas.

El depósito a corto plazo se halla en las células del hígado y los músculos, y contiene un carbohidrato complejo insoluble llamado **glucógeno**. Para simplificar, aquí se estudiará solo uno de estos enclaves: el hígado. Las células hepáticas convierten la glucosa (un carbohidrato simple soluble) en glucógeno y lo almacenan. Son estimuladas a hacerlo por la **insulina,** una hormona peptídica segregada por el páncreas. Así, cuando en la sangre hay glucosa e insulina, parte de la glucosa se utiliza como combustible y parte se almacena en forma de glucógeno. Después, cuando se ha absorbido todo el alimento del tubo digestivo, el nivel de glucosa en sangre comienza a descender.

El descenso del nivel de glucosa es detectado por células del páncreas y del cerebro. El páncreas responde interrumpiendo la secreción de insulina y empezando a segregar una hormona peptídica diferente: el **glucagón.** El efecto del glucagón es contrario al de la insulina: estimula la conversión del glucógeno en glucosa. (Desafortunadamente, los términos *glucosa, glucógeno y glucagón* son tan similares que pueden confundirse con facilidad. Y lo que es peor, pronto nos encontraremos con otro término: *glicerol.*) (Véase la ***Figura 12.11.***) Así pues, cuando el nivel de glucosa es alto, el hígado absorbe el excedente de glucosa y lo almacena en forma de glucógeno, mientras que libera glucosa de sus depósitos cuando el tubo digestivo se vacía y el nivel de glucosa en sangre empieza a disminuir.

El depósito de carbohidratos localizado en el hígado se reserva principalmente para el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). Cuando nos levantamos por la mañana, nuestro cerebro está siendo alimentado por el hígado, que está dedicándose a convertir el glucógeno en glucosa y verterla en la sangre. La glucosa llega al SNC, donde las neuronas y los neurogliocitos la absorben y metabolizan, un proceso que puede prolongarse unas cuantas horas, hasta que todas las reservas de carbohidratos del hígado se hayan agotado. (Por término medio, el hígado retiene unas 300 calorías de carbohidratos.) Habitualmente ingerimos algo de comida antes de que esta reserva se agote, lo cual nos permite reponerla, pero, si no comemos nada, el SNC (y el resto del cuerpo) debe empezar a subsistir gracias a las sustancias almacenadas en los depósitos a largo plazo.

Nuestro depósito de reservas a largo plazo consiste en tejido adiposo (tejido graso). Dicho depósito está lleno de grasas o, para ser más precisos, de **triglicéridos.**

glucógeno Polisacárido, a menudo llamado almidón animal, que se almacena en el hígado y los músculos. Constituye el depósito de reservas a corto plazo de nutrientes.

insulina Hormona del páncreas que facilita la entrada de glucosa y de aminoácidos en las células, la conversión de la glucosa en glucógeno y el transporte de grasas al tejido adiposo.

glucagón Hormona del páncreas que origina la conversión del glucógeno del hígado en glucosa.

triglicérido Forma en que se almacenan las grasas en los adipocitos. Está formado por una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos.

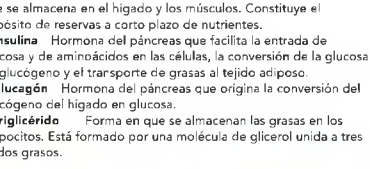


FIGURA 12.11 Efectos de la insulina y el glucagón en la glucosa y el glucógeno

booksmedicos.org

Estos son moléculas complejas compuestas por **glicerol** (un carbohidrato soluble, denominado también *glicerina*), combinado con tres tipos de **ácidos grasos** (ácido esteárico, ácido oleico y ácido palmítico). El tejido adiposo se encuentra bajo la piel y en diversos lugares de la cavidad abdominal, y está formado por células capaces de absorber nutrientes de la sangre, convertirlos en triglicéridos y almacenarlos. Estas células pueden dilatarse considerablemente; de hecho, la principal diferencia física entre una persona obesa y una de peso normal es el tamaño de sus adipocitos, lo que, a su vez, depende de la cantidad de triglicéridos que contienen los adipocitos.

Obviamente, el depósito de reservas de grasas a largo plazo es el que nos mantiene vivos durante los periodos de ayuno. Cuando empezamos a consumir el contenido del depósito de carbohidratos a corto plazo, los adipocitos comienzan a convertir los triglicéridos en combustible que puedan usar las células y a liberarlo en el torrente circulatorio. Como se acaba de ver, cuando nos despertamos por la mañana con el tubo digestivo vacío, nuestro cerebro (de hecho, todo el sistema nervioso central) vive de la glucosa que libera el hígado. Pero ¿y las otras células del organismo? Pues se mantienen vivas gracias a los ácidos grasos, reservando la glucosa para el cerebro. Como se expuso en el Capítulo 3, una de las funciones básicas del sistema nervioso simpático consiste en degradar y utilizar los nutrientes almacenados. Así, cuando el aparato digestivo está vacío, se produce un aumento de actividad de los axones simpáticos que inervan el tejido adiposo, el páncreas y la médula suprarrenal. Los efectos de estas tres actividades (la estimulación nerviosa directa, la secreción de glucagón y la secreción de catecolaminas) hacen que los triglicéridos de las reservas de grasas a largo plazo se descompongan en glicerol y ácidos grasos. Estos últimos pueden ser metabolizados directamente por todas las células del organismo *excepto las del cerebro*, las cuales necesitan glucosa. Esto deja libre al glicerol, que es captado por el hígado, y este lo convierte en glucosa. Dicha glucosa, asimismo, está disponible para el cerebro.

Cabría preguntarse por qué las células del resto del organismo son tan amables con el cerebro, permitiéndole consumir prácticamente toda la glucosa que el hígado libera de los depósitos de carbohidratos y que sintetiza a partir del glicerol. La respuesta es sencilla: la insulina, además de provocar la conversión de glucosa en glucógeno, ejerce otras funciones, y una de ellas es controlar la entrada de glucosa al interior de las células. La glucosa se disuelve fácilmente en el agua, pero no en las grasas, y como las membranas celulares están compuestas por lípidos (sustancias similares a las grasas), la glucosa no puede atravesarlas directamente. Para poder ser captada por la célula, la glucosa ha de ser conducida allí por *transportadores de glucosa* —moléculas proteicas, situadas en las membranas celulares, análogas a las responsables de la recaptación de las sustancias transmisoras—. Los transportadores de glucosa tienen receptores para la insulina, los cuales controlan su actividad: la glucosa solo puede ser transportada hacia el interior de las células cuando la insulina se une a dichos receptores. Pero las células del sistema nervioso son una excepción a esta regla. Sus transportadores de glucosa no tienen receptores de insulina, así que estas células pueden absorber la glucosa *incluso cuando no hay insulina*.

En la Figura 12.12 se resume lo explicado hasta aquí sobre el metabolismo que ocurre mientras el tubo digestivo está vacío, lo que los fisiólogos denominan **fase de ayuno** del metabolismo. Un descenso del nivel de glucosa en sangre hace que el páncreas deje de segregar insulina y comience a segregar glucagón. La carencia de insulina significa que la mayor parte de las células del organismo ya no pueden utilizar la glucosa, de modo que toda la glucosa que hay en la sangre se reserva para el sistema nervioso central. La presencia de glucagón y la ausencia de insulina advierten al hígado para que comience a utilizar las reservas a corto plazo de carbohidratos —que empiece a convertir su glucógeno en glucosa—. Esta presencia de glucagón y ausencia de insulina, junto con el aumento de actividad del sistema nervioso simpático, advierten asimismo a los adipocitos para que comiencen a servirse de las reservas a largo plazo de grasas —que empiecen a descomponer los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol—. La mayor parte de las células del cuerpo se alimenta de los ácidos grasos y, a su vez, el glicerol, que es convertido en glucosa por el hígado, será utilizado por el cerebro. Si el ayuno se prolonga, las proteínas (especialmente las que están en los músculos) se descompondrán en aminoácidos, los cuales pueden ser metabolizados por todas las células del cuerpo, excepto por las del SNC (véase la ***Figura 12.12***).

La fase del metabolismo que ocurre cuando hay alimentos en el tubo digestivo recibe el nombre de **fase de absorción.** Si se ha comprendido la fase de ayuno, esta

▷**glicerol** Sustancia (también llamada glicerina) que procede, junto con los ácidos grasos, de la degradación de los triglicéridos. El hígado puede convertirlo en glucosa.
▷**ácido graso** Sustancia que deriva, junto con el glicerol, de la degradación de los triglicéridos. Puede ser metabolizado por la mayoría de las células del cuerpo, excepto por las del cerebro.
▷**fase de ayuno** Fase del metabolismo durante la cual no hay nutrientes disponibles en el aparato digestivo. Durante esta fase, la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos se obtienen del glucógeno, las proteínas y el tejido adiposo.
▷**fase de absorción** Fase del metabolismo durante la cual se absorben los nutrientes del aparato digestivo. Durante esta fase, la glucosa y los aminoácidos constituyen la principal fuente de energía de las células, y el exceso de nutrientes se almacena en el tejido adiposo en forma de triglicéridos.

booksmedicos.org

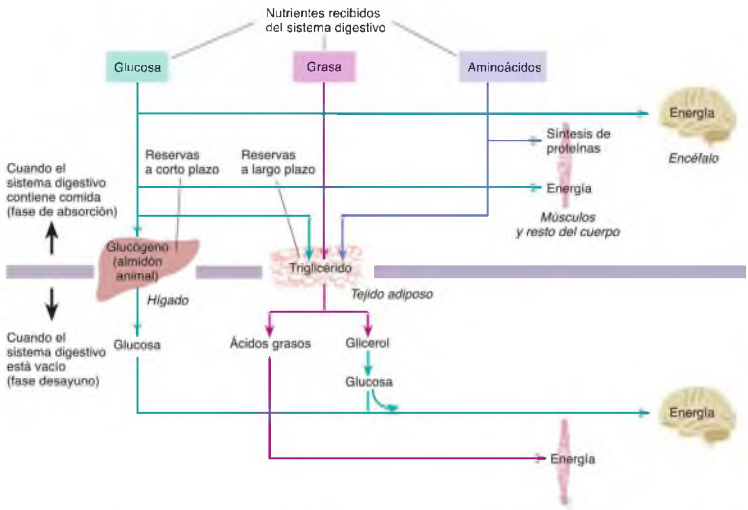


Figura 12.12 Vías metabólicas durante la fase de ayuno y la fase de absorción del metabolismo

otra fase puede entenderse fácilmente. Supongamos que se ingiere una comida equilibrada en proteínas, carbohidratos y grasas. Los carbohidratos se descomponen en glucosa y las proteínas en aminoácidos. Las grasas, básicamente, permanecen como tales. Consideremos cada uno de estos tres nutrientes.

1. Cuando se empiezan a absorber los nutrientes, aumenta el nivel de glucosa plasmática. Las células del cerebro detectan este aumento, lo que provoca una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y un aumento de la del parasimpático. Dichos cambios le indican al páncreas que deje de segregar glucagón y empiece a segregar insulina. La insulina permite que todas las células del organismo se sirvan de la glucosa como combustible. El excedente de glucosa se convierte en glucógeno, el cual repone las reservas de carbohidratos a corto plazo. Si aún queda glucosa, se convierte en grasa y los adipocitos la absorben.
2. Una pequeña proporción de aminoácidos procedentes del tubo digestivo se utiliza como materia prima para construir proteínas y péptidos; el resto se convierte en grasas y se almacena en el tejido adiposo.
3. Las grasas no se utilizan como combustible en este momento, solo se almacenan en el tejido adiposo (véase la ***Figura 12.12***).

RESUMEN INTERMEDIO

Ingesta de alimentos: algunos datos sobre el metabolismo

El metabolismo consta de dos fases. Durante la fase de absorción, se reciben glucosa, aminoácidos y grasas de los intestinos. El nivel de insulina en sangre es alto, lo que permite que todas las células metabolicen glucosa. Por otra parte, el hígado y los músculos convierten la glucosa en glucógeno, lo cual repone el depósito de reservas a corto plazo.

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

El excedente de carbohidratos y aminoácidos se convierte en grasas, y estas se almacenan en el depósito de reservas a largo plazo del tejido adiposo.

Durante la fase de ayuno, la actividad del sistema nervioso parasimpático decae, al tiempo que se fortalece la del sistema nervioso simpático. Como respuesta, disminuye el nivel de insulina y aumentan el de glucagón y el de catecolaminas suprarrenales. Estos fenómenos hacen que el glucógeno del hígado se convierta en glucosa y que los triglicéridos se descompongan en glicerol y ácidos grasos. Al no haber insulina, solo el sistema nervioso central puede servirse de la glucosa disponible en la sangre; el resto del organismo se nutre de los ácidos grasos. El hígado convierte el glicerol en glucosa y esta es metabolizada por el cerebro.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

En su opinión, ¿qué características del medio ambiente de nuestros antepasados lejanos favorecieron la evolución de dos reservas de nutrientes, y la capacidad de convertir un tipo de nutriente en otro?

¿Qué inicia la conducta de comer?

La regulación del peso corporal requiere un equilibrio entre la ingesta de comida y el gasto energético. Si se ingieren más calorías de las que se queman, se gana peso: los carbohidratos y las proteínas contienen aproximadamente 4 kcal/g y las grasas unas 9 kcal/g. (Las «calorías» que figuran impresas en las etiquetas de los alimentos son en realidad kilocalorías —1.000 calorías, o la cantidad de energía suficiente para elevar en 1 °C la temperatura de 1 litro de agua—.) En este apartado se examinan los factores que controlan cuándo y cuánto comemos. El control del gasto de energía se estudiará detenidamente más adelante en este capítulo.

Si se asume que el gasto de energía es constante, se necesitan dos mecanismos para mantener un peso corporal relativamente constante. Un mecanismo ha de aumentar la motivación para comer si las reservas a largo plazo de nutrientes están empezando a agotarse, y el otro ha de restringir la ingesta de comida si se comienza a ingerir más calorías de las que se necesitan. Desafortunadamente, el primer mecanismo es más eficaz que el segundo.

Señales ambientales

El hábitat de nuestros antepasados modeló la evolución de estos mecanismos de regulación. En el pasado, la inanición constituía una amenaza para la supervivencia mucho mayor que comer demasiado. De hecho, la tendencia a comer en exceso en épocas de abundancia proporcionaba una reserva que podía aprovecharse si la comida volvía a ser escasa, como ocurría con frecuencia. Un hábitat de «banquete o hambre» favoreció la evolución de mecanismos que detectaban rápidamente la pérdida de reservas a largo plazo y que proporcionaban una fuerte señal de buscar y consumir alimentos. La selección natural de los mecanismos que detectaban la ganancia de peso y suprimían la sobrealimentación era mucho menos significativa.

La respuesta a la cuestión que se plantea en el título de este apartado «¿Qué inicia la conducta de comer?» no es sencilla. La mayoría de las personas, si se les preguntara por qué comen, dirían que lo hacen porque tienen hambre. Con eso probablemente quieren decir que sucede algo dentro del cuerpo que les provoca una sensación de querer comer. Pero, si esto es así, ¿qué es lo que sucede en realidad en el interior del cuerpo? Los factores que nos motivan a comer cuando puede disponerse fácilmente de comida son muy diferentes de los que nos motivan cuando la comida escasea. Si hay comida en abundancia, tendemos a comer cuando el estómago y el intestino superior están vacíos. Este vacío aporta una señal de hambre: un mensaje al cerebro que indica que hemos de comer. El tiempo necesario para que la comida deje el estómago justificaría que se estableciera una pauta de hacer tres comidas al día. Además, a nuestros antepasados sin duda les resultó más práctico preparar comida para un grupo de personas y que todo el mundo comiera al mismo tiempo. La mayoría de los horarios laborales modernos siguen, asimismo, esta rutina.

Aunque un estómago vacío es una señal importante, muchos factores dan inicio a una comida, incluyendo ver un plato lleno, el aroma de un guiso cocinándose en la cocina, la presencia de otras personas sentadas alrededor de la mesa o las palabras —¡es hora de comer!—. Según escribimos esto a última hora de la tarde, estamos anticipando una sabrosa cena esta noche y nos apetece. No estamos especialmente hambrientos, pero nos gusta la buena comida y esperamos disfrutar de la cena. Nuestras reservas a corto y largo plazo de nutrientes están bien repletas, así que nuestra motivación para comer no se basará en una necesidad fisiológica de alimento.

Señales del estómago

Como acabamos de ver, un estómago y una parte superior del intestino vacíos proporcionan una importante señal al cerebro de que ya es hora de empezar a pensar

booksmedicos.org

en encontrar algo para comer. Recientemente, los investigadores han descubierto uno de los modos en que se puede comunicar esta señal al cerebro. El aparato digestivo (especialmente el estómago) libera una hormona peptídica, denominada ***grelina*** *(ghrelin)* (Kojima y cols., 1999). El vocablo *grelina* procede de la contracción de los términos ingleses *GH* (*growth hormone*, en castellano «somatotropina» u «hormona del crecimiento») y *releasing* («liberación»), lo que refleja el hecho de que este péptido interviene en el control de la liberación de la hormona del crecimiento, habitualmente abreviada *GH* (o HC, en castellano). Los estudios con animales de laboratorio han encontrado que el nivel de grelina en sangre aumenta con el ayuno y se reduce tras una comida, y que los anticuerpos de grelina o los antagonistas de los receptores de grelina inhiben la ingesta de alimento. Asimismo, la inyección o infusión subcutánea de grelina en los ventrículos cerebrales ocasiona ganancia de peso, al aumentar la ingesta de comida y disminuir el metabolismo de las grasas. En seres humanos, las inyecciones de grelina también aumentan la conducta de comer. Además, las concentraciones sanguíneas de grelina se incrementan poco después de cada comida, lo que indica que este péptido participa en el inicio de una comida (Cummings, 2006). En la Figura 12.13 se muestra la relación entre el nivel sanguíneo de grelina y la ingesta de comida en el transcurso del día (véase la ***Figura 12.13***).

La grelina potencia marcadamente la ingesta de alimentos e incluso estimula pensar en comida. Schmid y cols. (2005) encontraron que una sola inyección intravenosa de grelina no solo acentuaba el apetito en sujetos normales, sino que también inducía vívidas imágenes de los alimentos que les gustaban a los sujetos. Como vimos en el caso presentado al comienzo de este capítulo, uno de los síntomas más obvios del síndrome de

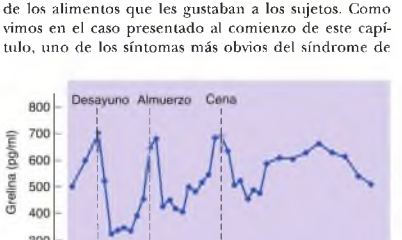


FIGURA 12.13 Niveles de grelina en plasma sanguíneo humano

Antes de cada comida se produce un aumento del nivel de este péptido.

(Basado en datos de Cummings et al., 2001.)

Prader-Willi es la obesidad causada por comer casi continuamente, cuya causa probable sería una elevación crónica del nivel en sangre de grelina, un nivel que sigue siendo alto incluso después de haber comido (Del-Parigi y cols., 2002), si bien aún no se sabe por qué aumenta la secreción de grelina. Además, como veremos más adelante en este capítulo, el tipo de cirugía de la obesidad con mejores resultados —un tipo particular de intervención quirúrgica de derivación gástrica— suprime la secreción de grelina y, probablemente, debe al menos parte de su éxito a este hecho.

La secreción de grelina se suprime cuando el animal come o cuando el investigador infunde comida dentro del estómago del animal, pero la inyección de nutrientes en la sangre *no suprime* la secreción de grelina, de modo que la liberación de la hormona está controlada por el contenido del aparato digestivo, no por la disponibilidad de nutrientes en sangre (Schaller y cols., 2003). Williams y cols. (2003) operaron a ratas y les instalaron unos dispositivos similares a esfigmomanómetros (manguitos para tomar la presión arterial) en miniatura alrededor del *píloro*, la unión entre el estómago y el *duodeno*. (El **duodeno** es la parte superior del intestino delgado. El nombre original en griego de esta parte era *dodekadaktulon* o «de doce dedos de largo». En realidad, el duodeno tiene una longitud de 12 dedos de *ancho*). Cuando se inflaba el manguito, comprimía el píloro y evitaba que el contenido del estómago saliera de este. Sorprendentemente, Williams y sus colaboradores encontraron que infundir alimento en el estómago no suprimía la secreción de grelina cuando el manguito estaba inflado. Sin embargo, cuando el píloro estaba abierto, una infusión de alimento en el estómago, que podía llegar al intestino delgado, *suprimía* la secreción de grelina. Posteriormente, Overduin y cols. (2004) encontraron que la infusión de alimento directamente en el intestino delgado, evitando el estómago, suprimía la secreción de grelina. Así pues, aunque el estómago segrega grelina, su secreción al parecer está controlada por receptores que se encuentran en la parte superior del intestino delgado, no en el propio estómago.

La grelina es una importante señal de hambre a corto plazo, pero está claro que no puede ser la única. Por ejemplo, las personas a quienes se ha realizado con éxito una operación de derivación gástrica tienen un nivel de grelina en sangre casi insignificante y, aunque comen menos y pierden peso, por supuesto no dejan de comer. Por otro lado, los ratones con una mutación dirigida contra el gen de la grelina o el receptor de la

grelina Hormona peptídica liberada por el estómago que aumenta la ingesta de comida. También la producen las neuronas cerebrales.

duodeno La primera porción del intestino delgado, unida directamente al estómago.

booksmedicos.org

grelina tienen una ingesta de alimento y un peso corporal normales (Sun, Ahmed, y Smith, 2003; Sun y cols., 2004). No obstante, Zigman y cols. (2005) encontraron que esta mutación protegía a los ratones de comer en exceso y ganar peso cuando se les alimentaba con una dieta sabrosa y de alto contenido en grasas que induce obesidad en ratones normales. Así pues, existen mecanismos alternativos que pueden estimular la alimentación, lo cual, dada la vital importancia de la comida, no es de sorprender. De hecho, uno de los factores que complican la investigación de la conducta de ingesta es la existencia de sistemas redundantes (aunque, sin duda, estamos mejor con esos factores que causan complicaciones).

Señales metabólicas

La mayoría de las veces volvemos a comer unas cuantas horas después de haber comido, por lo que nuestras reservas de nutrientes rara vez necesitan reponerse urgentemente. Pero, si nos saltamos varias comidas, estamos cada vez más hambrientos, posiblemente debido a las señales fisiológicas que nos indican que hemos estado retirando nutrientes de nuestras reservas a largo plazo. ¿Qué sucede en el nivel de nutrientes en nuestro cuerpo a medida que pasa el tiempo después de haber comido? Como se ha explicado antes en este capítulo, durante la fase de absorción del metabolismo vivimos de la comida que se está absorbiendo del tubo digestivo. Después de esto, empezamos a utilizar nuestras reservas de nutrientes: el cerebro se alimenta de glucosa y el resto del cuerpo de los ácidos grasos. Aunque se estén satisfaciendo las necesidades metabólicas de las células del cuerpo, estamos tomando combustible de nuestras reservas a largo plazo —retirando más que depositando—. Está claro que es el momento de empezar a pensar en volver a comer.

Una caída del nivel de glucosa (estado que se denomina *hipoglucemia*) es un poderoso estímulo para provocar hambre. La hipoglucemia se puede producir experimentalmente, administrando al animal una inyección de gran cantidad de insulina, lo cual hace que las células del hígado, de los músculos y del tejido adiposo capten glucosa y la almacenen. También se puede privar a las células de glucosa inyectando al animal 2-desoxiglucosa (2-DG). Esta sustancia química nos resulta familiar, ya que, en capítulos previos, se describieron varios experimentos en los que se utilizaba 2-DG radioactiva junto con exploraciones por TEP o autorradiografía para estudiar el índice metabólico de diferentes partes del cerebro. Cuando se administra 2-DG (no radioactiva) en dosis altas, esta interfiere en el metabolismo de la glucosa, compitiendo con ella por acceder al mecanismo que transporta la glucosa a través de la membrana celular y a las enzimas que metabolizan la glucosa. Tanto la hipoglucemia como la 2-DG causan **glucoprivación,** esto es, privan de glucosa a las células. La glucoprivación, sea cual sea su causa, estimula la ingesta de comida.

También puede producirse hambre provocando **lipoprivación** —privando a las células de lípidos—. Para ser más precisos, se les priva de la capacidad de metabolizar ácidos grasos administrando una inyección de una sustancia química como el *mercaptoacetato*.

¿Cuál es la naturaleza de los detectores que supervisan el nivel de combustibles metabólicos y dónde se localizan? Los datos existentes hasta el momento indican que hay dos conjuntos receptores: uno se localiza en el cerebro y el otro en el hígado. Los detectores del cerebro supervisan los nutrientes disponibles en su lado de la barrera hematoencefálica, mientras que los detectores del hígado supervisan los nutrientes disponibles para el resto del cuerpo. Dado que el cerebro solo puede utilizar glucosa, sus detectores responden a la glucoprivación, y dado que el resto del cuerpo puede utilizar tanto glucosa como ácidos grasos, los detectores del hígado responden tanto a la glucoprivación como a la lipoprivación.

Revisemos en primer lugar los datos sobre los detectores en el hígado. Un estudio, realizado por Novin, VanderWeele y Rezek (1973), sugirió que los receptores hepáticos pueden estimular el hambre glucoprívica: cuando estas neuronas están privadas de nutrientes, se induce la ingesta de alimento. Los investigadores infundieron 2-DG en la **vena porta hepática.** Esta vena lleva la sangre desde los intestinos hasta el hígado; así pues, una sustancia inyectada en dicha vena (una infusión *intraportal*) la transmite directamente al hígado (véase la ***Figura 12.14***). Los investigadores encontraron que las infusiones intraportales de 2-DG hacían que se comiese inmediatamente, pero cuando seccionaron el nervio vago, que conecta el hígado con el cerebro, las infusiones dejaron de estimular la ingesta. Así pues, el cerebro recibe la señal de hambre a través del nervio vago.

Veamos ahora algunos datos indicativos de que el cerebro tiene sus propios detectores de nutrientes. Puesto que el cerebro solo puede utilizar glucosa, sería lógico que dichos detectores respondieran a la glucoprivación —y, en efecto, así es—. Ritter, Dinh y Zhang (2000) encontraron que las inyecciones de 5-TG en dos regiones del romboencéfalo —la región dorsomedial y

▷ **glucoprivación** Brusca caída del nivel de glucosa disponible para las células. Puede deberse a un descenso del nivel de glucosa en sangre o a sustancias químicas que inhiben el metabolismo de la glucosa.
▷ **lipoprivación** Brusca caída del nivel de ácidos grasos disponibles para las células. Por lo general, se debe a sustancias químicas que inhiben el metabolismo de los ácidos grasos.
▷ **vena porta hepática** Vena que transporta la sangre desde el aparato digestivo al hígado.

booksmedicos.org

FIGURA 12.14 Aporte sanguíneo portal hepático
El hígado recibe agua, minerales y nutrientes del aparato digestivo a través de este aporte sanguíneo.

la ventrolateral del bulbo raquídeo— inducían la ingesta. (La 5-TG, al igual que la 2-DG, produce glucoprivación.) La función de estas regiones en el control de la ingesta de alimento y en el metabolismo se discute más adelante en este capítulo.

Al parecer, los receptores hepáticos estimulan el hambre lipoprívica. Ritter y Taylor (1990) indujeron hambre por lipoprivación inyectando mercaptoacetato y encontraron que al seccionar el nervio vago se suprimía este tipo de hambre. Así pues, parece ser que en el hígado hay receptores que detectan una baja disponibilidad de glucosa o de ácidos grasos (glucoprivación o lipoprivación) y envían esta información al cerebro a través del nervio vago (Friedman, Horn y Ji, 2005).

En resumen, en el cerebro hay detectores que supervisan la disponibilidad de glucosa (su único combustible) en el interior de la barrera hematoencefálica, mientras que en el hígado hay detectores que supervisan la disponibilidad de nutrientes (glucosa y ácidos grasos) en el exterior de la membrana hematoencefálica (véase la ***Figura 12.15***).

Antes de terminar este apartado, quisiéramos hacer hincapié en que no hay un único conjunto de receptores que sea responsable de la información que utiliza el cerebro para controlar la conducta de comer. Como hemos visto, los ratones con un gen *knockout* de la grelina comen casi normalmente. Además, Tordoff, Hopfenbeck y Novin (1982) encontraron que seccionar la rama hepática del nervio vago, lo que impide que las señales de hambre originadas en el hígado lleguen al cerebro, tiene escaso efecto en la ingesta diaria del animal. Por último, las lesiones del bulbo raquídeo que suprimen tanto las señales de glucoprivación como las de lipoprivación no producen alteraciones a largo plazo del control de la alimentación (Ritter, Brenner y Yox, 1992). Parece ser que el control del metabolismo y la conducta de la ingesta son demasiado importantes para confiarlos a un único mecanismo.

FIGURA 12.15 Receptores de nutrientes
En la figura se representa la posible localización de los receptores de nutrientes responsables de las señales de hambre.

RESUMEN INTERMEDIO

¿Qué inicia la conducta de comer?

Muchos estímulos, tanto ambientales como fisiológicos, pueden inducir la toma de alimentos. La selección natural nos ha dotado de poderosos mecanismos para animarnos a comer, pero también de otros más débiles para prevenir la sobrealimentación y la ganancia de peso. Los estímulos asociados con la ingesta de comida —como un reloj que marca la hora del almuerzo o la cena, oler o ver comida o un estómago vacío— aumentan el apetito. La grelina, una hormona peptídica liberada por el estómago cuando este y la parte superior del intestino delgado están vacíos, estimula marcadamente la ingesta de comida.

Estudios realizados con sustancias que inhiben el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

indican que un nivel bajo de estos dos nutrientes se relaciona con el hambre; esto es, los animales comerán en respuesta tanto a la glucoprivación como a la lipoprivación. Estas señales, por lo general, solo se producen después de que se hayan perdido varias comidas. Los receptores hepáticos detectan tanto la lipoprivación como la glucoprivación, y transmiten dicha información al cerebro a través de los axones sensitivos del nervio vago. La ingesta glucoprívica también se puede estimular interfiriendo el metabolismo de la glucosa en el bulbo raquídeo; así pues, el tronco del encéfalo tiene sus propios detectores sensibles a la glucosa.

¿Qué detiene la conducta de comer?

Existen dos fuentes principales de señales de saciedad o que detienen la ingesta. Las señales de saciedad a corto plazo proceden de las consecuencias inmediatas de ingerir una comida. Para buscar esas señales, seguiremos el mismo camino que el de la comida ingerida: los ojos, la nariz y la boca, el estómago, el intestino delgado y el hígado. Cada uno de estos puntos puede, en principio, enviar una señal al cerebro indicándole que se ha ingerido comida y que está en vías de ser absorbida. Las señales de saciedad a largo plazo provienen del tejido adiposo, en el cual se halla el depósito a largo plazo de nutrientes. Estas señales no controlan el inicio y el final de una comida, sino que, a la larga, controlan la ingesta de calorías, modulando la sensibilidad de los mecanismos cerebrales a las señales de hambre y de saciedad que reciben.

Como se mencionó anteriormente, debido a que las consecuencias de la inanición son mucho más graves que las de la sobrealimentación, el proceso de selección natural nos ha aportado sólidos mecanismos para comenzar a comer y otros más débiles para dejar de hacerlo. Esta relativa debilidad del control inhibidor queda demostrada por el hecho de que muchos factores ambientales pueden aumentar la cuantía de una comida. De hecho, si existiesen fuertes restricciones para ingerir comida, sería difícil conseguir que una persona comiera más de lo normal. De Castro y sus colaboradores (revisado por De Castro, 2004) encontraron que las personas comían más cantidad de comida si esta era especialmente sabrosa, si se comía en compañía de otras personas, si las raciones eran grandes y si se había empezado a comer a última hora del día. Las personas comían menos si su estómago aún contenía comida o si esta no era apetecible. (Sin embargo, que una comida sea apetecible no suele ser un factor importante, ya que las personas, por lo general, eligen lo que comen.)

Factores cefálicos

La expresión *factores cefálicos* alude a varios grupos de receptores localizados en la cabeza: los ojos, la nariz, la lengua y la garganta. La información sobre el aspecto, el gusto, la textura y la temperatura de los alimentos ejerce un cierto efecto automático en la ingesta de comida, pero la mayoría de los efectos implican aprendizaje. El mero hecho de comer no produce una saciedad duradera: un animal con una **fístula gástrica** (un tubo que saca la comida fuera del estómago antes de que pueda ser digerida) seguirá comiendo indefinidamente.

Sin duda, el papel principal de los factores cefálicos en la saciedad es el hecho de que el sabor y el olor de la comida pueden servir como estímulos que permiten que el animal aprenda cuál es el contenido calórico de diferentes alimentos. Por ejemplo, Cecil, Francis y Read (1998) hallaron que los sujetos llegaban a saciarse más cuando tomaban un plato de sopa con alto contenido en grasas que cuando los experimentadores les inyectaban una cantidad equivalente de sopa en el estómago mediante un tubo flexible. Al parecer, el acto de saborear y deglutir la sopa contribuía a la sensación de plenitud causada por la presencia de la sopa en el estómago.

Factores gástricos

Supuestamente, en el estómago hay receptores que pueden detectar la presencia de nutrientes. Davis y Campbell (1973) dejaron que las ratas comieran hasta llenarse y poco después les extrajeron la comida del estómago mediante un tubo implantado. Cuando se les permitió volver a comer, las ratas ingirieron casi exactamente la misma cantidad de comida que se les había extraído. Este dato sugiere que los animales pueden controlar la cantidad de comida que hay en su estómago.

Deutsch y González (1980) confirmaron y ampliaron estos resultados. Observaron que, cuando extraían comida del estómago de una rata que acababa de comer todo lo que había querido, el animal volvía a comer inmediatamente justo la cantidad de comida suficiente para reemplazar lo que se había extraído —incluso si los experimentadores reemplazaban la comida por una solución salina no nutritiva—. Obviamente, las ratas no

▷ **fístula gástrica** Sonda que drena el contenido del estómago.

booksmedicos.org

lo hacían tan solo porque evaluaran el volumen de alimento que había en su estómago, ya que no les engañaba la infusión de solución salina. Por descontado, este estudio solo demuestra que el estómago contiene receptores de nutrientes, no prueba que no haya también detectores en los intestinos.

Factores intestinales

Por supuesto, los intestinos contienen receptores de nutrientes. Diversos estudios con ratas han puesto de manifiesto que los axones aferentes que proceden del duodeno responden a la presencia de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos (Ritter, Brenner y Yox, 1992). De hecho, algunos de los quimiorreceptores que se encuentran en el duodeno están también en la lengua, de modo que estos axones pueden transmitir una señal de saciedad al cerebro.

En un estudio de Feinle, Grundy y Read (1997) se encontraron pruebas de que existen factores de saciedad intestinales en los seres humanos. Los investigadores hicieron que unos sujetos tragaran una bolsa inflable unida al extremo de un fino tubo flexible. Cuando el estómago y el duodeno estaban vacíos, los sujetos decían que sencillamente se sentían hinchados cuando se inflaba la bolsa, llenando el estómago. Sin embargo, cuando se inyectaban grasas o carbohidratos en el duodeno mientras se estaba inflando la bolsa, los sujetos referían una sensación de plenitud similar a la que se experimenta después de una comida. De manera que los factores de saciedad procedentes del estómago y del intestino pueden interactuar, lo que no es de extrañar, dado que, cuando hemos acabado de ingerir una comida normal, nuestro estómago está lleno y el duodeno ha recibido una pequeña cantidad de nutrientes.

Una vez que ha llegado al estómago, la comida se mezcla con ácido clorhídrico y pepsina, una enzima que descompone las proteínas en sus aminoácidos constituyentes. A medida que se produce la digestión, la comida se va introduciendo gradualmente en el duodeno. Allí, el alimento se mezcla con la bilis y las enzimas pancreáticas, que continúan el proceso digestivo. El duodeno controla la frecuencia con que se vacía el estómago mediante la secreción de una hormona peptídica, denominada **colecistocinina (CCK).** Esta hormona se llamó así porque provoca la contracción de la vesícula biliar *(colecisto)*, suministrando bilis al duodeno. (La bilis descompone las grasas en pequeñas partículas para que los intestinos puedan absorberlas.) La CCK se segrega en respuesta a la presencia de grasas, las cuales son detectadas por receptores localizados en las paredes del duodeno. Además de estimular la contracción de la vesícula biliar, la CCK hace que el píloro se contraiga e inhibe las contracciones gástricas, impidiendo así que el estómago le proporcione más comida.

Obviamente, el nivel de CCK en sangre ha de relacionarse con la cantidad de nutrientes (en particular de grasas) que el duodeno recibe del estómago. Así pues, esta hormona podría aportar una señal de saciedad al cerebro, comunicándole que el duodeno está recibiendo comida del estómago. De hecho, muchos estudios han comprobado que, en efecto, las inyecciones de CCK suprimen la ingesta de alimentos (Moran, 2009). Sin embargo, los ratones con una mutación dirigida del gen responsable de la producción de CCK ingerían cantidades normales de comida y no se hicieron obesos. Presumiblemente, ciertos mecanismos compensadores, como secreción de PYY, impedían que los animales comieran exageradamente. La CCK no actúa directamente en el cerebro; en vez de ello, actúa sobre receptores que se hallan en la unión entre el estómago y el duodeno (Moran y cols., 1989). South y Ritter (1988) hallaron que el efecto supresor del apetito de la CCK se abolía cuando se aplicaba *capsaicina* al nervio vago. La capsaicina, una sustancia que se extrae de la guindilla de Cayena, destruye los axones sensitivos del nervio vago. Este hallazgo indica que las señales procedentes de los receptores de CCK se transmiten al cerebro a través del nervio vago.

Como vimos anteriormente en este capítulo, la grelina segregada por el estómago aporta una señal que aumenta el hambre, y una vez que se inicia una comida y el alimento empieza a ingresar en el duodeno, se suprime la secreción de grelina. Por tanto, la supresión de una señal de hambre podría ser otro factor que lleve a finalizar una comida.

Los investigadores han descubierto una sustancia producida por las células del tubo digestivo que parece actuar como señal de saciedad. Dicha sustancia, el **péptido YY_{3-36}** (lo llamaremos **PYY**) es liberado por el intestino delgado después de una comida en una cantidad proporcional a las calorías que se acaban de ingerir (Pedersen-Bjergaard y cols., 1996); así, solo los nutrientes provocaron que se liberara PYY, mientras que un gran sorbo de agua no produjo tal efecto. La inyección de PYY disminuye significativamente la cantidad de alimento que ingieren los miembros de muchas especies, entre las que se incluyen ratas y seres humanos, tanto delgados como obesos (Batterham y cols., 2007; Schoegl y cols., 2011). Además, Stoeckel y cols. (2008) describieron que la cantidad de PYY liberado tras una comida se correlaciona positivamente con los índices de saciedad de las personas (véase la ***Figura 12.16***).

▷ **colecistocinina (CCK)** Hormona segregada por el duodeno que regula la motilidad gástrica y hace que la vesícula biliar (colecisto o páncreas) se contraiga. Al parecer, aporta una señal de saciedad que es transmitida al cerebro por el nervio vago.

▷ **péptido YY_{3-36} (PYY)** Péptido liberado por el aparato digestivo después de una comida, en cantidad proporcional a la cuantía de comida.

booksmedicos.org

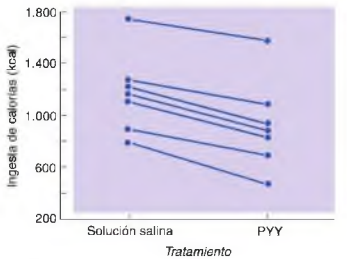


FIGURA 12.16 Efectos del PYY en el hambre

En el gráfico se muestra la cantidad de comida (en kilocalorías) ingerica en un *buffet* 30 minutos después de que se les administrara a sujetos una inyección intravenosa de solución salina o de PYY. Los puntos de los datos de cada sujeto se han conectado con líneas.

(Datos de Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., et al. *Nature*, 2007, 450, 106-109.)

Factores hepáticos

La saciedad producida por factores gástricos e intestinales es un mecanismo de anticipación; es decir, estos factores predicen que la comida que existe en el aparato digestivo, una vez absorbida, restituirá finalmente las variables del sistema que provocan el hambre. Ahora bien, hasta que se absorben los nutrientes del intestino, no se pueden utilizar para alimentar las células del cuerpo y volver a llenar las reservas de nutrientes corporales. Parece ser que la última fase de la saciedad tiene lugar en el hígado, que es el primer órgano en saber que por fin el alimento está siendo recibido por los intestinos.

Las pruebas de que los detectores de nutrientes en el hígado desempeñan una función importante en la saciedad proceden de varias fuentes. Por ejemplo, Tordoff y Friedman (1988) inyectaron pequeñas cantidades de dos nutrientes, glucosa y fructosa, en la vena porta hepática. Las cantidades que emplearon eran similares a las que se producen cuando se está digiriendo una comida. Las dos infusiones *engañaron* al hígado: ambos nutrientes redujeron la cantidad de comida que comieron las ratas. La fructosa no puede atravesar la barrera hematoencefálica y las células del resto del organismo no la metabolizan eficazmente, pero el hígado puede metabolizarla con facilidad; de ahí que la señal de este nutriente tiene que originarse en el hígado. Estos resultados indican claramente que, cuando el hígado recibe nutrientes de los intestinos, envía una señal al cerebro, que produce saciedad. (Para ser más precisos, la señal *prolonga* la saciedad que ya habían iniciado las señales que se originan en el estómago y el duodeno.)

Insulina

Como se recordará, la fase de absorción del metabolismo se acompaña de un aumento del nivel de insulina en sangre. La insulina permite que otros órganos aparte del cerebro metabolicen la glucosa y favorece que los nutrientes penetren en los adipocitos, donde son transformados en triglicéridos. Se recordará también que las células del cerebro no necesitan insulina para metabolizar la glucosa. No obstante, en el cerebro hay receptores de insulina (Unger y cols., 1989). ¿Para qué sirven? La respuesta es que, al parecer, detectan la insulina que existe en la sangre, lo cual le indica al cerebro que el organismo probablemente está en la fase de absorción del metabolismo. Así pues, la insulina puede funcionar como una señal de saciedad (Woods y cols., 2006).

La insulina es un péptido y normalmente no podría ingresar al encéfalo. Sin embargo, un mecanismo de transporte la lleva a través de la barrera hematoencefálica y así llega a las neuronas del hipotálamo implicadas en la regulación del hambre y la saciedad. La infusión de insulina en el tercer ventrículo inhibe la conducta de comer y ocasiona una pérdida de peso corporal (Woods y cols., 1979). Por otra parte, Brüning y cols. (2000) llevaron a cabo una mutación en ratones que impedía la producción de receptores de insulina en el encéfalo sin afectar su producción en otras partes del cuerpo. Los ratones se volvieron obesos, especialmente cuando se les alimentó con una sabrosa dieta, de alto contenido en grasas, lo cual hubiera sido de esperar si faltara uno de los factores que promueve la saciedad.

Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo

Hasta el momento se han examinado los factores de saciedad a corto plazo que se producen cuando se ingiere una comida. Pero en la mayoría de las personas, el peso corporal parece estar regulado a largo plazo. Si se somete a un animal a alimentación forzada de modo que se vuelva más obeso de lo normal, reducirá su ingesta de alimentos cuando se le permita elegir cuánto quiere comer (Wilson y cols., 1990) (véase la ***Figura 12.17***). Estudios similares han puesto de manifiesto que un animal ajustará apropiadamente su ingesta si se le da una dieta de alto o de bajo contenido calórico. Y, si se somete a un animal a una dieta que reduce su peso corporal, los factores gástricos de saciedad se hacen mucho menos eficaces (Cabanac y Lafrance, 1991). Por lo tanto, las señales que

booksmedicos.org

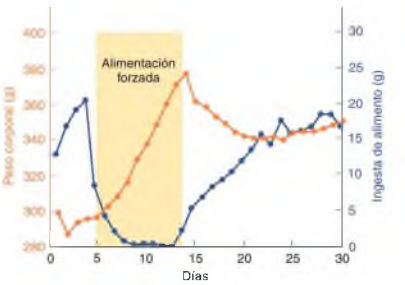


FIGURA 12.17 Efectos de la alimentación forzada
Después de que se alimentara a ratas con más comida de la que ingerían habitualmente, su ingesta de alimento decayó y solo se recuperó cuando su peso corporal recobró su valor normal.
(Basado en datos de Wilson et al., 1990.)

proceden del depósito a largo plazo de nutrientes pueden o bien suprimir las señales del hambre o bien aumentar las señales de saciedad a corto plazo.

¿Cuál es exactamente la variable del sistema que permite que el peso corporal de la mayor parte de los organismos se mantenga relativamente estable? Parece bastante poco probable que el *peso* corporal se regule por sí mismo —esta variable tendría que medirse mediante detectores situados en la planta de los pies o (para los que somos más sedentarios) en la piel de las posaderas—, y lo más probable es que se regulen ciertas variables relacionadas con la grasa corporal. La diferencia básica entre las personas obesas y las no obesas es la cantidad de grasa almacenada en el tejido adiposo, por lo que tal vez el tejido graso proporciona una señal al cerebro que le informa de la cuantía de grasa almacenada. De ser así, la señal es, casi con toda seguridad, algún tipo de sustancia química, ya que, cuando se seccionan los nervios del tejido graso del cuerpo de un animal, su peso corporal no resulta afectado.

El descubrimiento de una señal de saciedad a largo plazo procedente del tejido adiposo tuvo lugar tras años de estudio con una cepa de ratones genéticamente obesos. Los **ratones *ob*** (como se llamó a esta cepa) tienen un bajo metabolismo, comen en exceso y se vuelven sumamente gordos. También manifiestan diabetes en la edad adulta, al igual que muchas de las personas obesas. Investigadores de varios laboratorios (Campfield y cols., 1995; Halaas y cols., 1995; Pelleymounter y cols., 1995) han descubierto la causa de su obesidad: un gen determinado, que recibe el nombre de *OB*, en condiciones normales produce una hormona peptídica a la que se ha llamado **leptina** (de la palabra griega *leptos*, «delgado»). Por lo general, la leptina es segregada por los adipocitos, los cuales contienen una gran cantidad de triglicéridos, pero, debido a una mutación genética, los adipocitos de un ratón *ob* no pueden producir leptina.

La leptina ejerce efectos significativos tanto sobre el metabolismo como sobre la toma de alimentos, actuando como una hormona «antiobesidad». Si a un ratón *ob* se le administran diariamente inyecciones de leptina, aumenta su índice metabólico, se eleva su temperatura corporal, se vuelve más activo y come menos. Consecuentemente, su peso corporal retorna a los valores normales. En la Figura 12.18 se muestra una fotografía de un ratón *ob* no tratado junto a un ratón *ob* al que se le administraron inyecciones de leptina (véase la ***Figura 12.18***).

El descubrimiento de la leptina suscitó un gran interés en los investigadores dedicados a buscar tratamientos para la obesidad humana, ya que, al ser una hormona natural, podría suponer un modo de ayudar a la gente a perder peso sin utilizar fármacos con posibles efectos adversos. Desafortunadamente, como veremos más adelante en este capítulo, la leptina no es un tratamiento útil para la obesidad.

ratón ob Cepa de ratones cuya obesidad y bajo índice metabólico se deben a una mutación que impide la producción de leptina.

leptina Hormona segregada por el tejido adiposo. Disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el índice metabólico, principalmente inhibiendo a las neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY.

FIGURA 12.18 Efectos de la leptina sobre la obesidad en ratones de la cepa *ob*
El ratón de la izquierda es de una cepa *ob* (obesa) que no recibió tratamiento, y el de la derecha, uno al que se le administró una inyección de leptina cada día.
(HO Agence France Presse/Newscom.)

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

¿Qué detiene la conducta de comer?

Las señales de saciedad a corto plazo controlan la cuantía de una comida. Estas señales incluyen retroalimentación desde la nariz y la boca sobre información relativa al valor nutritivo de los alimentos que se han ingerido, de factores gástricos activados por la entrada de alimento al estómago, de factores intestinales activados por el paso del alimento del estómago al duodeno, y de factores hepáticos activados por la existencia de nutrientes recientemente ingeridos en la sangre conducida por la arteria porta hepática.

Las señales procedentes del estómago incluyen información sobre el volumen y naturaleza química del alimento que contiene. Una caída de la secreción de grelina también proporciona una señal de saciedad al cerebro. Otra señal de saciedad, procedente del intestino, la aporta la CCK, que es segregada por el duodeno cuando recibe alimentos desde el estómago. La información sobre la secreción de la CCK se transmite al cerebro a través de los axones eferentes del nervio vago. El PYY, un péptido segregado por el intestino después de una comida, también actúa como una señal de saciedad. Otra señal de saciedad procede del hígado, que detecta los nutrientes que se están recibiendo de los intestinos a través de la vena porta hepática. Por último, aunque un alto nivel de insulina en sangre provoca una ingesta glucoprívica al hacer que disminuya el nivel de glucosa en sangre, un valor moderadamente alto, asociado con la fase de absorción del metabolismo, proporciona una señal de saciedad al cerebro.

Las señales que proceden del tejido adiposo afectan a la ingesta de comida a largo plazo, al parecer modulando la eficacia del hambre y las señales de saciedad corto plazo. La alimentación forzada facilita la saciedad, mientras que la inanición la inhibe. Los estudios del ratón *ob* llevaron a descubrir la leptina, una hormona peptídica que segrega el tejido adiposo bien nutrido, la cual aumenta el índice metabólico y disminuye la ingesta de alimentos del animal.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Le parece al lector que el hambre es una sensación desagradable? Personalmente, nos hemos dado cuenta de que cuando estamos esperando una comida que nos gusta especialmente, no nos importa tener hambre sabiendo que disfrutaremos esa comida mucho más. Pero nunca hemos estado sin comer varios días.
2. La hipótesis de reducción de impulsos de la motivación y el refuerzo sostiene que los impulsos *(drives)* son aversivos, mientras que la saciedad es placentera. Está claro que satisfacer el hambre es placentero, pero ¿qué ocurre con la saciedad?, ¿qué prefiere el lector: comer cuando está hambriento o sentirse satisfecho después?

Mecanismos cerebrales

Aunque las señales de hambre y de saciedad se originan en el aparato digestivo y en los depósitos de reservas de nutrientes del organismo, el objetivo de esas señales es el cerebro. En este apartado se examinan algunas de las investigaciones acerca de los mecanismos encefálicos de la ingesta de comida y del metabolismo.

Tronco del encéfalo

Las conductas de ingesta son filogenéticamente antiguas: es evidente que todos nuestros antepasados comían y bebían, o morían prematuramente de deshidratación o inanición. Por lo tanto, debería esperarse que las conductas básicas de ingesta, masticar o tragar estén programadas por circuitos cerebrales filogenéticamente antiguos. En efecto, hay estudios que han demostrado que dichas conductas pueden realizarlas ratas descerebradas, a las que se les ha practicado una sección transversal del encéfalo entre el diencéfalo y el mesencéfalo (Norgren y Grill, 1982; Flynn y Grill, 1983; Grill y Kaplan, 1990). En una **descerebración** se desconectan las neuronas motoras del tronco del encéfalo y la médula espinal de los circuitos neurales de los hemisferios cerebrales (como la corteza cerebral y los núcleos basales), que

▷ **descerebración** Procedimiento quirúrgico que secciona el tronco del encéfalo, desconectando el romboencéfalo del prosencéfalo

booksmedicos.org

normalmente los controlan. Las únicas conductas que los animales descerebrados pueden manifestar son las que controlan directamente los circuitos neurales localizados en el tronco del encéfalo (véase la ***Figura 12.19***).

Una rata descerebrada no puede aproximarse a la comida e ingerirla, de modo que los investigadores tienen que ponerle la comida, líquida, dentro de la boca. Las ratas descerebradas pueden distinguir gustos diferentes: beben y tragan líquidos dulces o ligeramente salados, pero escupen los amargos. Incluso responden a señales de hambre y de saciedad. Beben más sacarosa después de que se les haya privado de comida durante 24 horas, y beben menos si se les inyecta antes algo de sacarosa directamente en el estómago. También comen en respuesta a la glucoprivación. Estos estudios indican que en el tronco del encéfalo hay circuitos neurales que pueden controlar, al menos, algunos aspectos de la toma de alimentos.

La región de la médula dorsal que comprende el área postrema y el núcleo del fascículo solitario (en lo sucesivo los llamaremos AP/NFS) recibe información gustativa de la lengua, junto con varios tipos de información sensitiva procedente de los órganos internos, incluyendo señales procedentes de detectores en el estómago, duodeno e hígado. Por otra parte, ya se explicó que en esta región, al parecer, hay una serie de receptores sensibles al combustible propio del cerebro: la glucosa. Toda esta información se transmite a regiones del prosencéfalo más directamente implicadas en el control de la conducta de ingesta y del metabolismo. Los datos indican que los sucesos que provocan hambre aumentan la actividad de las neuronas del AP/NFS. Además, las lesiones de esta región suprimen tanto la alimentación glucoprívica como la lipoprívica (Ritter y Taylor, 1990; Ritter, Dinh y Friedman, 1994) (véase la ***Figura 12.20***).

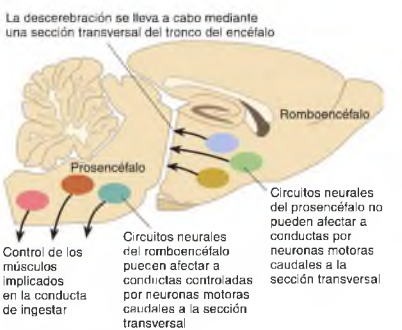


FIGURA 12.19 Descerebración

En esta intervención quirúrgica se desconecta el prosencéfalo del romboencéfalo, de modo que los músculos implicados en la conducta de ingesta quedan controlados exclusivamente por mecanismos romboencefálicos.

Hipotálamo

Los descubrimientos realizados durante la década de los cuarenta y de los cincuenta centraron la atención de los investigadores interesados en la conducta de ingesta en dos regiones del hipotálamo: el área lateral y el núcleo ventromedial. Durante muchos años, pensaron que estas dos regiones controlaban el hambre y la saciedad, respectivamente: una sería el acelerador y la otra el freno. Los descubrimientos básicos fueron los siguientes: tras la lesión del hipotálamo lateral, los animales dejaban de comer o de beber (Anand y Brobeck, 1951; Teitelbaum y Stellar, 1954), y la estimulación eléctrica de esa misma región estimulaba la conducta de comer, de beber o ambas; y, por el contrario, las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo provocaban una alimentación excesiva que desembocaba en obesidad mórbida, mientras que la estimulación eléctrica suprimía la ingesta (Hetherington y Ranson, 1942) (véase la ***Figura 12.21***).

PAPEL EN EL HAMBRE

Los investigadores han descubierto varios péptidos producidos por las neuronas del hipotálamo que juegan un papel especial en el control de la alimentación y el

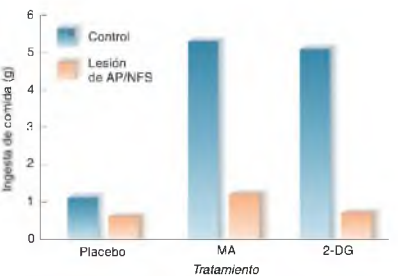


FIGURA 12.20 Papel del tronco del encéfalo en el hambre

Las lesiones del núcleo del fascículo solitario y el área postrema adyacente suprimen tanto el hambre por lipoprivación (tratamiento con MA) como el hambre por glucoprivación (tratamiento con 2-DG).

(Basado en datos de Ritter, S., and Taylor, J. S. *American Journal of Physiology*, 1990, 258, R1395-R1401.)

booksmedicos.org

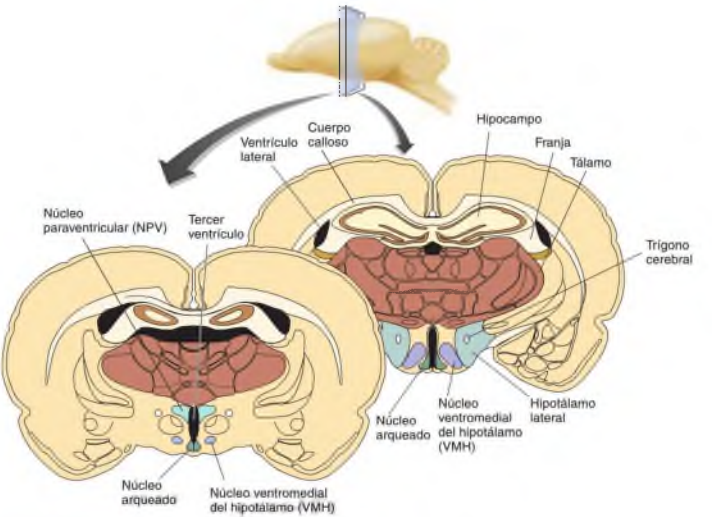


FIGURA 12.21 Regiones del hipotálamo implicadas en la ingesta y el metabolismo
(Adaptado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)

metabolismo (Arora y Anubhuti, 2006). Dos de estos péptidos, **la hormona concentradora de melanina (MCH)** y la **orexina,** que se originan en el hipotálamo lateral, estimulan el hambre y disminuyen el índice metabólico; por lo tanto, aumentan y almacenan las reservas de energía del cuerpo (véase la ***Figura 12.22***).

La hormona concentradora de melanina recibió este nombre debido al papel que desempeña en la regulación de los cambios en la pigmentación de la piel en peces y otros vertebrados no mamíferos (Kawauchi y cols., 1983). En mamíferos actúa como neurotransmisor. La orexina (del griego *orexis,* «apetito») fue descubierta por Sakurai y cols. (1998). (También se conoce este péptido cómo *hipocretina.*) Como se vio en el Capítulo 9, la degeneración de las neuronas que segregan orexina causa narcolepsia. Los datos revisados en dicho capítulo sugieren que participa en mantener el interruptor *(flip-flop)* cerebral sueño-vigilia en la posición de «vigilia».

Los investigadores se refieren a dichos péptidos como *orexígenos,* «sustancias químicas que inducen el apetito». La inyección de uno de estos péptidos en los ventrículos laterales o en diversas regiones del cerebro induce la ingesta de alimentos. Si se priva a ratas de comida, aumentan la producción de MCH y orexina en el hipotálamo lateral (Qu y cols., 1996; Sakurai y cols., 1998; Dube, Kalra y Kalra, 1999). De estos dos péptidos hipotalámicos orexígenos, la MCH desempeña al parecer el papel más importante en la estimulación de la alimentación. Los ratones con una mutación dirigida contra el gen *MCH* o aquellos a los que se les inyecta un antagonista del receptor de la MCH comen menos que los ratones normales y, en consecuencia, están por debajo de su peso (Shimada y cols., 1998; Ito y cols., 2010). Asimismo, se vuelven obesos en la vida adulta (Hara y cols., 2001). Por último, los ratones que, debido a técnicas de ingeniería genética, producen una cantidad excesiva de MCH en el hipotálamo comen en demasía y ganan peso (Ludwig y cols., 2001).

Además de participar en la regulación del ciclo de sueño (como vimos en el Capítulo 9), la orexina también

hormona concentradora de la melanina (MCH) Péptido neurotransmisor localizado en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

orexina Péptido neurotransmisor localizado en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

booksmedicos.org

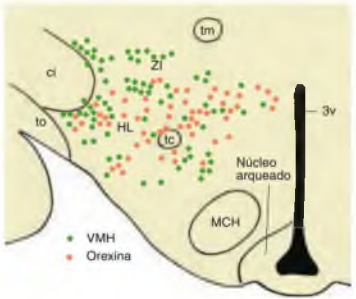


FIGURA 12.22 Péptidos en el hipotálamo
En el esquema se representan las neuronas del hipotálamo lateral que contienen hormona concentradora de melanina (MCH) y las que contienen orexina. Abreviaturas: ci = cápsula interna; HL = hipotálamo lateral; tc = trígono cerebral; tm = tracto mamilotalámico; 3v = tercer ventrículo; ZI = zona incierta.
(Adaptado de Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., et al. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, 402, 442-459.)

puede jugar un papel en la relación entre la ingesta y el sueño. Mieda y cols. (2004) estudiaron ratones con una mutación dirigida contra el gen de la orexina. Los ratones normales a los que se alimenta con una única comida a la misma hora cada día muestran un aumento de la actividad locomotora poco antes de la hora de la comida. También presentan, en dicho momento, un nivel más alto de proteína Fos en las neuronas secretoras de orexina. Es de suponer que, en estado natural, esta actividad anticipatoria se manifestaría por una búsqueda de alimento inducida por el hambre. Mieda y sus colaboradores encontraron que los ratones con gen *knockout* de la orexina ajustaban su ingesta de forma que conseguían una cantidad suficiente de alimento durante la única comida, pero no mostraban un aumento de la vigilia ni una actividad anticipatoria justo antes de la hora de comer. Yamanaka y cols. (2003) sugieren que la disminución de la actividad observada en las neuronas secretoras de orexina después de la alimentación puede contribuir a la somnolencia que a menudo se siente después de comer.

Los axones de las neuronas que segregan MCH y orexina proyectan a una serie de estructuras cerebrales que se sabe que están implicadas en la motivación y el movimiento, entre ellas la neocorteza, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el tálamo y el *locus coeruleus*. Estas neuronas establecen, asimismo, conexiones con neuronas de la médula espinal que controlan el sistema neurovegetativo, lo que explica cómo pueden afectar al índice metabólico del organismo (Sawchenko, 1998; Nambu y cols., 1999). En la ***Figura 12.23*** se muestran dichas conexiones.

Como se vio antes, las señales de hambre metabólica provocadas por un estómago vacío o por glucoprivación o lipoprivación proceden de detectores localizados en la cavidad abdominal y en el tronco encefálico. ¿Cómo activan estas señales las neuronas de la MCH y de orexina en el hipotálamo lateral? Parte de la vía implica a un sistema de neuronas que segregan un neurotransmisor llamado **neuropéptido Y (NPY)**, que constituye un estímulo extremadamente potente de la ingesta de alimento (Clark y cols., 1984). La infusión de NPY en el hipotálamo provoca una conducta de ingesta voraz, casi frenética. Las ratas a las que se les administra una infusión de este péptido se esforzarán en presionar una palanca repetidas veces por conseguir cada trozo de comida, llegando incluso a comer alimentos amargos a los que se les ha añadido quinina; y seguirán bebiendo leche aun cuando ello implique recibir una descarga eléctrica en la lengua (Flood y Morley, 1991; Jewett y cols., 1992).

Yang y cols. (2009) descubrieron que una manipulación genética que aumenta la producción de NPY

neuropéptido Y (NPY) Péptido neurotransmisor localizado en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que estimulan la ingesta de alimentos y la secreción de insulina y glucocorticoides, mientras que disminuyen la degradación de los triglicéridos y la temperatura corporal.

FIGURA 12.23 Circuitos de alimentación en el cerebro
Esquema que presenta las conexiones de las neuronas MCH y las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral.

booksmedicos.org

en el hipotálamo incrementa la ingesta de comida en las ratas. Por el contrario, una manipulación que reduce su producción disminuye la ingesta, obesidad y diabetes de los miembros de una línea de ratas criadas selectivamente para comer en exceso y convertirse en obesas.

Los somas celulares de la mayoría de las neuronas que segregan NPY se hallan en el **núcleo arqueado,** localizado en el hipotálamo, en la base del tercer ventrículo. En este núcleo hay asimismo células neurosecretoras cuyas hormonas controlan las secreciones de la adenohipófisis (véase de nuevo la ***Figura 12.21***).

Las neuronas que segregan NPY resultan afectadas por las señales de hambre y de saciedad. Sahu, Kalra y Kalra (1988) hallaron que los niveles hipotalámicos de NPY aumentan tras privación de comida y disminuyen después de comer. Por su parte, Myers y cols. (1995) encontraron que las inyecciones hipotalámicas de una sustancia que bloquea los receptores del neuropéptido Y suprimen la ingesta de alimentos provocada por privación de alimento. Asimismo, se ha demostrado que señales específicas de hambre activan las neuronas NPY. Por ejemplo, Sindelar y cols. (2004) hallaron que, en ratones normales, la glucoprivación producida mediante inyecciones de 2-DG originaba un aumento del 240 % del ARN mensajero del NPY en el hipotálamo. También encontraron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen del NPY mostraban una alimentación defectuosa en respuesta a la glucoprivación.

Como vimos antes, la inyección de 5-TG (sustancia similar a la 2-DG) en dos regiones del bulbo raquídeo activa las neuronas que responden a la glucosa e inducen la ingesta. Una de estas regiones, localizada en la región ventrolateral del bulbo, contiene neuronas que liberan NPY. Los terminales de esas neuronas ascienden al prosencéfalo, donde forman sinapsis con las neuronas NPY del núcleo arqueado. Li y Ritter (2004) hallaron que la glucoprivación aumentaba la producción de NPY en esas neuronas. Los investigadores también inyectaron una toxina en el núcleo arqueado, que fue captada por los terminales NPY y llevada de vuelta a los somas celulares localizados en el bulbo, somas que posteriormente murieron. La muerte de esas neuronas suprimió la ingesta glucoprívica. Así pues, la señal de ingesta glucoprívica la transmiten los axones de las neuronas NPY del bulbo a las neuronas NPY del núcleo arqueado. Como hemos visto anteriormente, la glucoprivación se detecta en el hígado y en el bulbo. Posiblemente, las neuronas que destruyeron Li y Ritter también transmiten señales desde los detectores hepáticos hasta el hipotálamo.

Antes se mencionó que la grelina, liberada por el estómago, proporciona una potente señal de hambre al cerebro. Shuto y cols. (2002) observaron que las ratas con una alteración genética que impide la producción de receptores de grelina en el hipotálamo comían menos y ganaban peso más lentamente que las ratas normales. Los datos indican que la grelina ejerce sus efectos en el apetito y en el metabolismo estimulando los receptores localizados en las neuronas NPY (Willesen, Kristensen, y Romer, 1999; Nakazato y cols., 2001; Van den Top y cols., 2004). Así pues, dos importantes señales de hambre —la glucoprivación y la grelina— activan las neuronas NPY orexinérgicas.

En un estudio, realizado por Abizaid y cols. (2007), se encontró que la grelina también activa neuronas del sistema mesolímbico de motivación y refuerzo. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) contienen receptores de grelina, y los investigadores hallaron que las inyecciones intraperitoneales de grelina o la infusión de grelina directamente en el ATV provocaban la ingesta en ratas y ratones. La administración de grelina también incrementaba la actividad de las neuronas DA y provocaba la liberación de la actividad del núcleo *accumbens*, el principal objetivo de las neuronas dopaminérgicas del ATV.

Las neuronas NPY del núcleo arqueado proyectan directamente a las neuronas de MCH y orexina del hipotálamo lateral (Broberger y cols., 1998; Elias y cols., 1998a). Parece ser que estas conexiones son básicamente responsables de la alimentación que induce la activación de neuronas que contienen NPY. Además, las neuronas NPY proyectan axones al **núcleo paraventricular (NPV),** una región del hipotálamo en la que la infusión de NPY afecta a las funciones metabólicas, entre las que se incluye la secreción de insulina (Bai y cols., 1985).

Los terminales de las neuronas NPY hipotalámicas liberan otro péptido orexígeno además del neuropéptido Y: la **proteína asociada a *agouti* (AGRP)** (Hahn y cols., 1998); también conocido por sus siglas en inglés, AGRP, de *agouti-related peptide*. Aparentemente, ambas hormonas actúan en conjunto. El AGRP, al igual que el NPY, es un potente orexígeno, extremadamente duradero: la infusión de una pequeña cantidad de este péptido en el tercer ventrículo de ratas produce un aumento de la ingesta de alimentos que dura 6 días (Lu y cols., 2001).

▷ **núcleo arqueado** Núcleo situado en la base del hipotálamo que controla las sustancias que segrega el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis). Contiene neuronas secretoras de NPY, implicadas en la alimentación y el control del metabolismo.

▷ **núcleo paraventricular (NPV)** Núcleo del hipotálamo, adyacente a la región dorsal del tercer ventrículo. Contiene neuronas implicadas en el control del sistema neurovegetativo y el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis).

▷ **proteína asociada a *agouti* (AGRP)** Neuropéptido que actúa como antagonista en los receptores MC-4 y aumenta la ingesta de alimentos.

booksmedicos.org

Mencionaremos brevemente otra categoría de compuestos orexígenos: los endocannabinoides (véase Di Marzo y Matías, 2005, y Bellocchio, 2010, para revisar los datos citados en este párrafo). Uno de los efectos del THC que contiene la marihuana es un aumento del apetito, especialmente por platos muy sabrosos. Los endocannabinoides, cuyos efectos reproduce el THC, estimulan la ingesta, al parecer aumentando el nivel de MCH y de orexina. (Como recordará del Capítulo 4, los receptores de cannabinoides se encuentran en las terminales nerviosas, donde regulan la liberación de otros neurotransmisores.) Los niveles de endocannabinoides son más altos durante el ayuno y más bajos cuando se come. Una mutación genética que altera la producción de FAAH, la enzima que elimina los endocannabinoides después de que se hayan liberado, causa sobrepeso y obesidad. Los agonistas de los cannabinoides se han utilizado para aumentar el apetito de los pacientes con cáncer, y, hasta que se descubrieron sus efectos secundarios adversos, los antagonistas de los cannabinoides como una ayuda en las dietas de reducción de peso. (Más adelante en este capítulo, en el apartado sobre la obesidad, se comentará esta aplicación.)

En resumen, la actividad de las neuronas de MCH y de orexina del hipotálamo lateral incrementa la ingesta de comida y disminuye el índice metabólico. Estas neuronas son activadas por neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY/AGRP, las cuales responden a la grelina y reciben aferencias excitadoras de las neuronas NPY del bulbo raquídeo que son sensibles a la glucoprivación. Las neuronas NPY/AGRP del núcleo arqueado también proyectan al núcleo paraventricular, que participa en el control de la secreción de insulina y del metabolismo. Los endocannabinoides estimulan el apetito aumentando la liberación de MCH y de orexina (véase la ***Figura 12.24***).

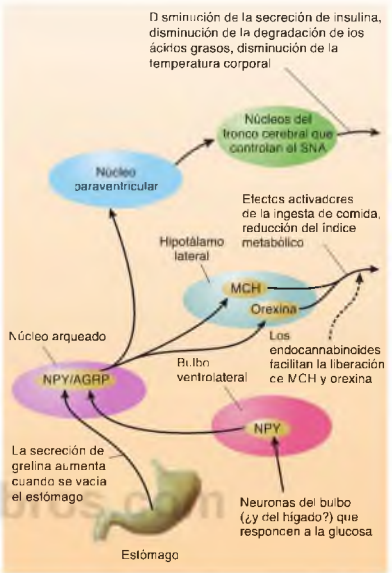


Figura 12.24 Acción de las señales de hambre en los circuitos de alimentación del cerebro
Se representan las conexiones de las neuronas NPY del núcleo arqueado.

PAPEL EN LA SACIEDAD

Como se ha expuesto, la leptina, una hormona segregada por el tejido adiposo bien nutrido, inhibe la ingesta e incrementa el metabolismo del animal. Es ahora cuando se están descubriendo las interacciones entre esta señal de saciedad a largo plazo y los circuitos neurales implicados en el hambre. La leptina produce sus efectos comportamentales y metabólicos uniéndose a receptores cerebrales, en particular, de neuronas que segregan los péptidos orexígenos NPY y AGRP.

La activación de los receptores de leptina de las neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY/AGRP tiene un efecto inhibidor sobre estas neuronas (Glaum y cols., 1996; Jobst, Enriori y Cowley, 2004). Y puesto que las neuronas NPY/AGRP normalmente activan a las neuronas MCH y neuronas orexinérgicas, la presencia de leptina en el núcleo arqueado disminuye la liberación de estos orexígenos. La leptina suprime aparentemente la sensibilidad de los animales a estímulos olfativos y gustativos asociados con la comida. Getchell y cols. (2006) describieron que los ratones *ob*, que carecen del gen de la leptina, encontraban comida enterrada mucho más rápido que los ratones normales. Una inyección de leptina a los ratones mutantes aumentaba el tiempo que tardaban en encontrar comida. Kawai y cols. (2000) encontraron que la leptina disminuía la sensibilidad de los receptores del gusto dulce al sabor de la sacarosa y sacarina.

Cuando se descubrió la leptina, los investigadores esperaban que este péptido de carácter natural pudiera emplearse para tratar la obesidad. De hecho, una compañía farmacéutica pagó una gran cantidad de dinero por los derechos para elaborar este compuesto. Sin embargo, resultó que la mayoría de las personas obesas tienen un alto nivel sanguíneo de leptina, e incrementar ese nivel con inyecciones del péptido tiene poco o ningún efecto

booksmedicos.org

sobre su ingesta de alimentos. Discutiremos más adelante esta cuestión en el apartado sobre obesidad.

El núcleo arqueado contiene otro sistema de neuronas que segregan dos péptidos; ambos sirven de «sustancias químicas supresoras del apetito» *anorexígenas*. Douglass, McKinzie y Couceyro (1995) descubrieron el primero de estos péptidos, que actualmente se denomina **CART** (siglas en inglés de *transcripción regulada por anfetamina y cocaína*). Cuando se administra cocaína o anfetamina a un animal, aumentan los niveles de este péptido, lo cual tal vez esté relacionado con el hecho de que dichas drogas supriman el apetito. Al parecer, las neuronas secretoras de CART son importantes para controlar la saciedad. Si se priva a los animales de alimento, los niveles de CART descienden. Apenas se encuentra CART en los ratones *ob*, los cuales carecen de leptina, pero, si se les inyecta leptina en los ventrículos cerebrales, se estimula la producción de CART. Las inyecciones de CART en los ventrículos cerebrales de estos animales inhiben la alimentación, incluyendo la estimulada por NPY. Por último, la infusión de un anticuerpo de CART, que destruye las moléculas de CART, aumenta la alimentación (Kristensen y cols., 1998).

Las neuronas que contienen CART se encuentran en el núcleo arqueado y envían sus axones a diversos lugares, entre ellos, varios otros núcleos hipotalámicos, la sustancia gris periacueductal y regiones de la médula espinal que controlan el sistema neurovegetativo (Koylu y cols., 1998). La actividad de las neuronas CART parece suprimir la ingesta de alimentos inhibiendo a las neuronas de MCH y de orexina, e incrementando el índice metabólico mediante las conexiones de estas neuronas con las del núcleo paraventricular. Las neuronas CART tienen receptores de leptina que ejercen un efecto *excitador;* por lo tanto, parece ser que las neuronas secretoras de CART se encargan, al menos en parte, del efecto de saciedad que ejerce la leptina (Elias y cols., 1998b).

Las neuronas CART también liberan un segundo anorexígeno, la **hormona α-melanocito-estimulante (α-MSH).** Este péptido es un antagonista del **receptor de melanocortina-4 (R-MC4);** se une con el receptor e inhibe la alimentación. Recordemos que las neuronas NPY también liberan AGRP, que estimula la alimentación. Ambos, α-MSH y AGRP, se unen con el R-MC4. Sin embargo, mientras que la AGRP se une con los receptores MC4 y causa la alimentación (como vimos en el subapartado previo), la α-MSH se une con los receptores MC4 e *inhibe* la alimentación. Las neuronas CART/α-MSH son activadas por la leptina, mientras que las neuronas NPY/AGRP son inhibidas por la leptina. (Para referencias específicas, véase Elmquist, Elias y Saper, 1999; Wynne y cols., 2005.) Así pues, las concentraciones altas de leptina estimulan la producción de los anorexígenos CART y α-MSH, e inhiben la liberación de los orexígenos NPY y AGRP. Las concentraciones bajas de leptina tienen efectos contrarios: las neuronas anorexígenas CART/α-MSH no son activadas y las neuronas orexígenas NPY/AGRP no son inhibidas.

Según parece, el péptido α-MSH y el receptor MC4 juegan un papel importante en el control de la ingesta de alimentos. Aunque los receptores MC4 tienen dos ligandos naturales, uno con efecto orexígeno y otro con efecto anorexígeno, su función principal parece ser suprimir el apetito. Huszar y cols. (1997) observaron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen del receptor MC4 se volvían obesos. Los agonistas del receptor MC4, como el α-MSH, aumentan el índice metabólico y asimismo suprimen la ingesta de alimentos; por tanto, la activación de este receptor reduce el peso corporal, influyendo en el metabolismo, así como en la conducta (Hwa y cols., 2001).

Antes se mencionó en este capítulo un péptido anorexigénico, el PYY, que es producido por las células del aparato digestivo en una cantidad proporcional a las calorías que se acaban de ingerir. El PYY se une al receptor Y2, un autorreceptor inhibidor que se encuentra en las neuronas NPY/AGRP del núcleo arqueado del hipotálamo. Cuando el PYY se liga a los receptores Y2, suprime la liberación de NPY y de AGRP. Tanto la inyección periférica de PYY como su infusión directa en el núcleo arqueado del hipotálamo suprimen la toma de alimentos (Batterham y cols., 2002).

Batterham y cols. (2007) señalan que, en la mayoría de las sociedades industrializadas de hoy en día, la ingesta de comida está determinada en gran parte por factores no homeostáticos, entre los que se incluyen factores cognitivos y emocionales, como las señales procedentes del entorno que se han descrito antes. En un estudio de neuroimagen funcional, Batterham y sus colaboradores obtuvieron imágenes cerebrales de sujetos hambrientos mientras que se les administraba una inyección intravenosa de solución salina o de PYY. Treinta minutos más tarde, se les ofreció una copiosa comida tipo *buffet*. Los investigadores hallaron que, cuando se le había infundido a los sujetos la solución salina (el placebo), el nivel de activación del hipotálamo predecía la cantidad de comida que comerían más tarde: un aumento de activación hipotalámica predecía una abundante ingesta. Cuando se les

▷ **CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina)** Péptido neurotransmisor que se encuentra en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que inhiben la alimentación.

▷ **hormona α-melanocito-estimulante (α-MSH)** Neuropéptido que actúa como agonista en los receptores MC-4 e inhibe la ingesta de alimentos.

▷ **receptor de melanocortina-4 (R-MC4)** Receptor que se encuentra en el cerebro y se une con la a-MSH y la proteína asociada a agouti. Participa en el control del apetito.

booksmedicos.org

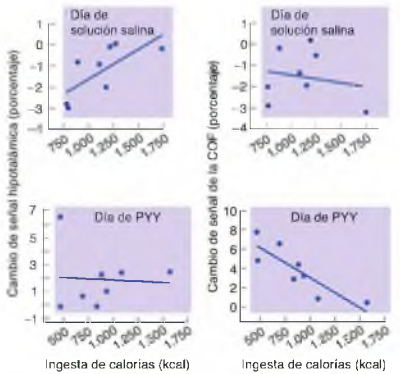


FIGURA 12.25 Efectos del PYY en la actividad del hipotálamo y de la corteza orbitofrontal

En los gráficos se representa la relación entre la activación del hipotálamo y de la corteza orbitofrontal (COF) y la cantidad que comieron los sujetos después de que se les administrara una inyección intravenosa de PYY o de una solución salina. Bajo solución salina, un grado elevado de actividad en el hipotálamo predijo un aumento de la ingesta de alimento. Bajo PYY, un grado elevado de actividad en la COF predijo una disminución de la ingesta de alimento.

(Datos de Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., et al. *Nature*, 2007, 450, 106-109.)

había infundido PYY, el nivel de activación de la corteza orbitofrontal predecía la cantidad de comida ingerida: un aumento de la activación orbitofrontal predecía una ingesta *menor* (véase la ***Figura 12.25***). Posiblemente, la activación del hipotálamo durante las infusiones salinas reflejaba la actividad de los circuitos implicados en el control del hambre, mientras que la infusión de PYY reducía la actividad de dichos circuitos, y entonces los factores cognitivos y emocionales no homeostáticos asumían el control de la cantidad de alimentos que ingerían los sujetos.

En resumen, parece ser que la leptina ejerce al menos algunos de sus efectos saciantes al ligarse con receptores de leptina en neuronas del núcleo arqueado. La leptina inhibe a las neuronas NPY/AGRP, lo que suprime la alimentación que esos péptidos estimulan e impide la disminución del índice metabólico que provocan. La leptina activa a las neuronas CART/α-MSH, que a su vez inhiben a las neuronas de MCH y de orexina del hipotálamo lateral e impiden su efecto estimulante del apetito. El PYY, liberado por el tubo digestivo justo después de comer, inhibe las neuronas orexigénicas NPY/AGRP (véase la ***Figura 12.26***).

El deseo de comer está controlado por un balance entre factores orexígenos y anorexígenos. Vimos que la grelina activa las neuronas NPY/AGRP, que aumentan directamente el apetito. La grelina también inhibe las neuronas CART/α-MSH, lo que reduce el efecto anoréxico de estos dos péptidos (Cowley y cols., 2003). Otro péptido estimulador del apetito, la orexina, inhibe también las neuronas CART/α-MSH (Ma y cols., 2007). Así pues, dos péptidos orexígenos muy importantes inhiben la actividad de los péptidos anorexígenos.

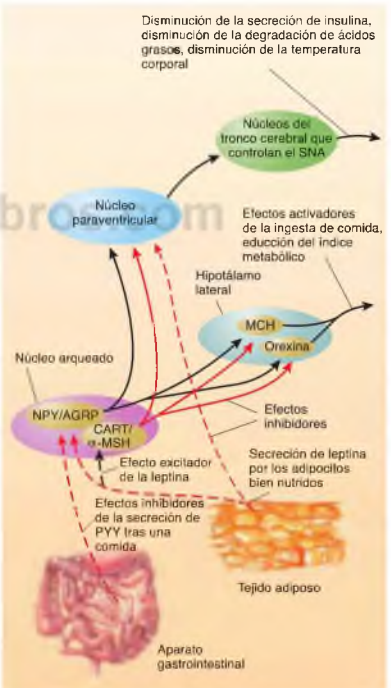


FIGURA 12.26 Acción de las señales de saciedad en las neuronas hipotalámicas implicadas en el control del hambre y la saciedad

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Mecanismos cerebrales

El tronco del encéfalo contiene circuitos neurales que pueden controlar la aceptación o el rechazo de alimentos dulces o amargos, e incluso pueden ser modulados por la saciedad o por señales fisiológicas de hambre, como una disminución del metabolismo de la glucosa o el que haya comida en el aparato digestivo. El área postrema y el núcleo de fascículo solitario (AP/NFS) reciben señales procedentes de la lengua, el estómago, el intestino delgado y el hígado, y envían la información a muchas regiones del prosencéfalo. Estas señales interactúan entre sí y contribuyen a controlar la ingesta de comida. Las lesiones del AP/NFS alteran tanto la ingesta por glucoprivación como la debida a lipoprivación.

En el hipotálamo lateral hay dos grupos de neuronas cuya actividad incrementa la ingesta y reduce el índice metabólico. Estas neuronas segregan los péptidos orexina y MCH (hormona concentradora de melanina). La privación de comida aumenta el nivel de dichos péptidos: los ratones con una mutación dirigida contra la MCH comen menos de lo normal. Asimismo, la secreción de orexina impide que el animal se duerma durante el momento de comer en el caso de que el alimento solo esté disponible intermitentemente. Los axones de dichas neuronas se proyectan a regiones cerebrales implicadas en la motivación, el movimiento y el metabolismo.

La liberación del neuropéptido Y en el hipotálamo lateral induce una ingesta de alimentos voraz, efecto debido a las conexiones excitadoras entre neuronas que segregan NPY y neuronas que contienen orexina y MCH. Las neuronas NPY del núcleo arqueado del hipotálamo reciben aferencias de las neuronas del bulbo raquídeo que responden a la glucosa. Las neuronas NPY son el principal objetivo de la grelina en el hipotálamo. Asimismo, la grelina activa el sistema mesolímbico de refuerzo, estimulando a las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo que incrementa la liberación de DA en el núcleo *accumbens*. Cuando se infunde NPY en el núcleo paraventricular, disminuye el índice metabólico. Los niveles de NPY se elevan si se priva de alimento a un animal y vuelven a descender cuando come. Una sustancia que bloquee los receptores de NPY suprime la ingesta de alimentos. Las neuronas NPY también liberan un péptido llamado AGRP. Este péptido actúa como antagonista de los receptores MC4 y estimula la ingesta.

Los endocannabinoides, cuya acción reproduce el THC —el ingrediente activo de la marihuana—, estimulan asimismo la ingesta de alimentos, al parecer aumentando la liberación de MCH y de orexina.

La leptina, hormona de saciedad a largo plazo segregada por tejido adiposo bien provisto de ácidos grasos, desensibiliza al cerebro respecto a las señales de hambre. Se une a receptores localizados en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde inhibe a las neuronas que segregan NPY, aumentando el índice metabólico y suprimiendo la ingesta. Sin embargo, una concentración baja de leptina, que indica pérdida de tejido graso, supone una señal de hambre más potente que las concentraciones elevadas de leptina, que denotan ganancia de tejido graso. En el núcleo arqueado hay, asimismo, neuronas que segregan CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina), un péptido que suprime la ingesta de alimentos. Dichas neuronas, que son activadas por la leptina, tienen conexiones inhibidoras con neuronas del hipotálamo lateral que contienen MCH y orexina. Las neuronas CART segregan, asimismo, un péptido, denominado α-MSH, el cual actúa como agonista en los receptores MC4 e inhibe la ingesta. La grelina que activa a las neuronas NPY/AGRP y estimula el hambre también inhibe a las neuronas CART/α-MSH y suprime el efecto de saciedad de los péptidos segregados por esas neuronas. El péptido anorexigénico PYY, liberado por el aparato digestivo, suprime la liberación de NPY y AGRP.

Obesidad

La obesidad es un problema muy extendido que puede tener graves consecuencias sobre la salud. En EE. UU., aproximadamente el 67 % de los hombres y el 62 % de las mujeres tienen sobrepeso, definido como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25. En los últimos 20 años, la incidencia de la obesidad, definida como un IMC superior a 30, se ha doblado en la población general y se ha triplicado en los adolescentes. La obesidad también está aumentando en los países en vías de desarrollo a medida que aumentan los ingresos económicos

booksmedicos.org

familiares. Por ejemplo, en un periodo de 10 años, la incidencia de la obesidad en los niños de las ciudades de China se ha multiplicado por ocho (Ogden, Carroll y Flegal, 2003; Zorrilla y cols., 2006). Los riesgos para la salud de la obesidad más conocidos incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes, accidentes cerebrovasculares, artritis y algunos tipos de cáncer. Hace 100 años, la diabetes tipo 2 era algo que casi nunca se producía en personas menores de 40 años. Sin embargo, hoy en día, debido a la creciente incidencia de la obesidad en niños, la enfermedad se da incluso en niños de 10 años de edad (véase la ***Figura 12.27***).

Posibles causas

¿Qué causa la obesidad? Como veremos, las diferencias genéticas —y sus efectos en el desarrollo del sistema endocrino y los mecanismos cerebrales que controlan la ingesta de alimentos y el metabolismo— parecen ser la causa de la obesidad extrema en la inmensa mayoría de las personas con este problema. Según acabamos de ver, el problema de la obesidad ha ido aumentando en los últimos años: sin duda, los cambios en el conjunto de genes no pueden explicar este aumento. En lugar de ello, hemos de considerar las causas ambientales que han inducido cambios en la conducta de las personas.

El peso corporal es el resultado de la diferencia entre dos factores: las calorías que se consumen y la energía que se gasta. Si se consumen más calorías de las que se gastan en forma de calor y energía, se gana peso. Si se gasta más de lo que se consume, se pierde peso. En las sociedades industrializadas modernas, se dispone de comida barata, accesible, sabrosa y rica en grasas, todo lo cual promueve un aumento de la ingesta. Los restaurantes de comida rápida están a mano, se puede aparcar (o incluso no es necesario en restaurantes en los que se puede comer en el coche) y el tamaño de las raciones que sirven ha aumentado en los últimos años. Últimamente, la gente ha empezado a comer fuera de casa con más frecuencia, y la mayoría de las veces lo hace en restaurantes económicos de comida rápida.

Claro está que estos restaurantes no son el único factor ambiental responsable del aumento de incidencia de la obesidad. Se pueden conseguir tentempiés en cómodas tiendas y máquinas expendedoras, e incluso en las cafeterías escolares se preparan comidas ricas en calorías, con alto contenido en grasa, y bebidas edulcoradas de las que pueden disponer sus jóvenes estudiantes. De hecho, los gerentes de los colegios a menudo dan la bienvenida a la instalación de máquinas expendedoras debido a los ingresos que proporcionan. Como señalan Bray, Nielsen y Popkin (2004), la ingesta de jarabes de alto contenido en fructosa, que se encuentran en muchos productos precocinados, incluyendo bebidas no alcohólicas, zumos de frutas, yogures aromatizados y

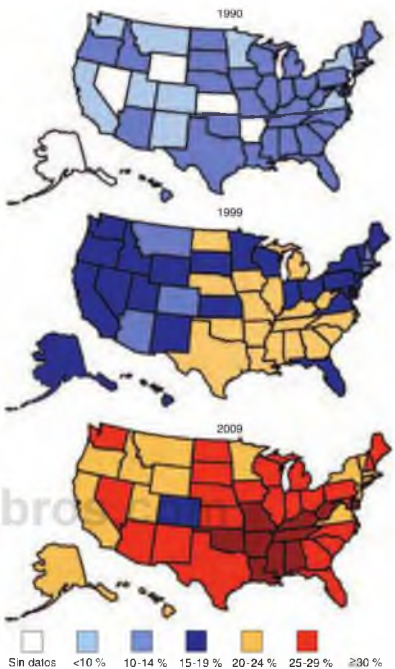


FIGURA 12.27 Prevalencia de la obesidad en EE. UU.
(Basado en datos de los Centers for Disease Control and Prevention.)

productos de pastelería, puede contribuir a la obesidad. La fructosa, a diferencia de la glucosa, no estimula la secreción de la insulina ni aumenta la producción de leptina, por lo que es menos probable que este tipo de azúcar active los mecanismos cerebrales de saciedad. Una encuesta realizada en 1994-1996 indicó que el consumo medio diario de fructosa de un norteamericano de unos 2 años de edad es aproximadamente de 318 kilocalorías (kcal). Con toda seguridad, esta cifra es mayor hoy en día.

Otra tendencia contemporánea que contribuye a la epidemia de obesidad implica cambios en el gasto de energía de las personas. La proporción de personas empleadas en trabajos que requieren un alto nivel de actividad física ha disminuido considerablemente, lo que significa que, por término medio, necesitamos menos

booksmedicos.org

alimento que el que precisaban nuestros antepasados. Nuestros ancestros cazadores y recolectores probablemente consumían unas 3.000 kcal diarias y gastaban 1.000 kcal en sus actividades cotidianas. Las personas con ocupaciones sedentarias en las sociedades industrializadas actuales consumen un poco menos que sus antepasados —unas 2.400 kcal—, pero queman tan solo unas 300 kcal con actividad física (Booth y Neufer, 2005).

Básicamente, se consume energía de dos formas: mediante ejercicio físico y mediante producción de calor. No toda actividad física se puede considerar ejercicio. En un estudio llevado a cabo por Levine, Eberhardt y Jensen (1998), se alimentó durante 8 semanas a personas no obesas con una dieta que contenía 1.000 cal más de las que necesitaban para mantener el peso. Aproximadamente el 39 % de las calorías se transformaron en tejido graso y cerca de un 26 % en tejido magro, aumento del índice metabólico en reposo y energía requerida para digerir el alimento sobrante. El resto, aproximadamente un 33 %, se destinó a un aumento de la actividad involuntaria: tono muscular, cambios posturales y movimientos de agitación nerviosa. Levine y sus colaboradores denominaron este fenómeno «termogénesis de actividad sin ejercicio», o TASE. Así, la cantidad de tejido graso que adquirió una persona se relacionaba inversamente con su nivel de TASE. Levine y cols. (2005) estimaron el nivel de TASE de un grupo de personas, que incluía a individuos tanto delgados como moderadamente obesos, con un estilo de vida sedentario. Encontraron que las personas con sobrepeso permanecían sentadas 2,5 horas diarias más que las personas delgadas. La diferencia de gasto energético alcanzaba las 350 kcal diarias.

Las diferencias de peso corporal —que posiblemente reflejen diferencias fisiológicas en el metabolismo, niveles de actividad (incluido el TASE) o apetito— tienen una fuerte base hereditaria. Los estudios con gemelos sugieren que entre el 40 y el 70 % de la variabilidad en grasa corporal se debe a diferencias genéticas. Los estudios con gemelos han encontrado un fuerte efecto genético en la cantidad de peso que las personas ganan o pierden cuando siguen una dieta hipercalórica o hipocalórica (Bouchard y cols., 1990; Hainer y cols., 2001). Así pues, al parecer, la herencia afecta a la eficacia del metabolismo de las personas. Sin embargo, hasta hace poco solo se habían encontrado variaciones en dos genes que causaran obesidad en las personas: el gen del receptor MC4, y el gen *FTO* (gen relacionado con la masa grasa y obesidad), que codifica una enzima que actúa en regiones hipotalámicas relacionadas con el equilibrio energético, como NPV y núcleo arqueado (Olszewski y cols., 2009; Willer y cols., 2009). Un multitudinario estudio de 145 autores (Willer y cols., 2009) descubrió seis nuevos locus genéticos asociados al índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, estos genes son muy infrecuentes, de modo que ninguno de ellos podría ser el responsable de la prevalencia de obesidad en la población general. El alto grado de herencia de la obesidad debe explicarse, entonces, por los efectos aditivos de un gran número de genes, cada uno de los cuales ejerce un pequeño efecto sobre el IMC. En todo caso, no podemos echar la culpa de la epidemia actual de obesidad y diabetes tipo 2 a la genética. Después de todo, el genoma humano no ha cambiado en las últimas décadas. Una explicación mucho más plausible del aumento de la obesidad en los últimos años es la abundancia de alimentos baratos, apetitosos y ricos en calorías, y la disminución del ejercicio.

Al igual que los coches difieren en su eficacia respecto al combustible, del mismo modo lo hacen los organismos vivientes: los factores hereditarios pueden afectar al nivel de eficacia. Por ejemplo, los granjeros han criado ganado, cerdos y pollos para mejorar su eficacia en convertir el alimento en tejido muscular, y los investigadores han hecho algo similar con ratas (Pomp y Nielsen, 1999). Como se acaba de exponer, también las personas pueden diferir en esa forma de eficacia. Las que tienen un metabolismo eficaz tienen calorías de sobra para depositarlas en sus depósitos de reservas a largo plazo; así pues, tienen dificultades para evitar que estas reservas crezcan. Los investigadores se refieren a esta condición como «fenotipo ahorrativo». Por el contrario, las personas con un metabolismo poco eficaz («fenotipo derrochador») pueden tomar grandes comidas sin engordar. Un automóvil con un sistema de combustión eficaz es de desear, pero un cuerpo con un sistema de combustión eficaz corre el riesgo de volverse obeso, al menos en un entorno en el cual la comida es barata y abundante.

¿Por qué existen diferencias genéticas en la eficacia metabólica? Como se vio antes en este capítulo, la selección natural de los mecanismos que ayudaron a nuestros antepasados a evitar la inanición fue mucho más fuerte que la selección natural de los mecanismos que les ayudaron a evitar volverse obesos. Posiblemente, las diferencias individuales en cuanto a eficacia metabólica reflejan la naturaleza del medio ambiente que experimentaron nuestros antepasados. Quizá las personas cuyos antepasados vivieron en regiones donde la comida era escasa y tenían que soportar periodos de hambre tengan mayor probabilidad de haber heredado un metabolismo eficaz.

Esta hipótesis se ha visto apoyada por estudios epidemiológicos. Ravussin y cols. (1994) estudiaron a dos grupos de indios pima, que viven en el suroeste de EE. UU. y en el noroeste de México. Los nativos de los dos grupos parecían tener los mismos antecedentes genéticos: hablaban el mismo idioma y tenían en común tradiciones históricas. Los dos grupos se separaron hace unos 700-1.000 años y ahora viven en condiciones ambientales muy diferentes. Los indios pima del suroeste de EE. UU. consumen una dieta americana, rica en grasas,

booksmedicos.org

y pesan por término medio unos 90 kg, considerando a hombres y mujeres en conjunto. Por el contrario, el estilo de vida de los pimas mexicanos es probablemente muy similar al de sus antepasados: pasan muchas horas trabajando en una agricultura de subsistencia, consumen una dieta baja en grasas y pesan una media de 64 kg. El nivel de colesterol de los pimas estadounidenses es mucho más alto que el de los pimas mexicanos, y la frecuencia de diabetes es más de cinco veces mayor en los norteamericanos. Estos datos demuestran que los genes que favorecen un metabolismo eficaz son beneficiosos para quienes han de trabajar duro para obtener sus calorías, pero que esos mismos genes se vuelven una desventaja cuando las personas viven en un entorno en el que los requerimientos físicos son escasos y la comida rica en calorías es barata y abundante.

Como se expuso anteriormente, el estudio de los ratones *ob* condujo al descubrimiento de la leptina, la hormona segregada por el tejido adiposo bien nutrido. Hasta ahora, los investigadores han encontrado varios casos de obesidad familiar debida a carencia de leptina producida por la mutación del gen responsable de su producción o de la producción de receptores de leptina (Farooqi y O'Rahilly, 2005). El tratamiento de personas con deficiencia de leptina mediante inyecciones de leptina tiene efectos espectaculares en su peso corporal (véase la ***Figura 12.28***), pero, desafortunadamente, la leptina no tiene efecto en las personas que carecen de receptores de leptina. En cualquier caso, las mutaciones de los genes de leptina o de los receptores de leptina son muy poco frecuentes, por lo que no explican la inmensa mayoría de los casos de obesidad.

Como se mencionó antes en este mismo capítulo, no se ha demostrado que la leptina sea un tratamiento útil de la obesidad. Es cierto que las personas obesas ya tienen un elevado nivel en sangre de leptina y que cantidades adicionales de leptina no influyen en su ingesta de comida ni en su peso corporal. Sin embargo, varios investigadores han sugerido que una *caída* del nivel sanguíneo de leptina debería interpretarse como una señal de *hambre*. La inanición disminuye el nivel de leptina en sangre, lo que elimina una influencia inhibidora sobre las neuronas NPY/AGRP y una influencia excitadora sobre las neuronas CART/α-MSH. Es decir, un bajo nivel de leptina aumenta la liberación de péptidos orexígenos y disminuye la liberación de péptidos anorexígenos. Como sugiere Flier (1998), las personas con un metabolismo ahorrativo mostrarían resistencia a un alto nivel de leptina, lo que les permitiría ganar peso en épocas de abundancia. Y las personas con un metabolismo derrochador no mostrarían resistencia a la leptina y comerían menos a medida que aumenta su nivel de leptina.

Tratamiento

La obesidad es extremadamente difícil de tratar: el enorme éxito económico de los libros de dietas, las clínicas de adelgazamiento y los programas de reducción de peso demuestran los problemas que tienen las personas para perder peso. Para ser más precisos, muchos programas les ayudan a perder peso inicialmente, pero luego se recupera rápidamente. Kramer y cols. (1989) informaron de que 4 o 5 años después de participar en un programa de modificación de conducta para perder peso que duró 15 semanas, menos del 3 % de los participantes lograron mantener la pérdida de peso conseguida durante el programa. Algunos expertos han sugerido que, dado que el índice de éxito a largo plazo

FIGURA 12.28 Deficiencia hereditaria de leptina

En la fotografía se ven tres pacientes con deficiencia hereditaria de leptina (a) antes y (b) después del tratamiento con leptina durante 18 meses. (El rostro de los pacientes se oculta para proteger su intimidad.) Para poder comparar, se presentan dos enfermeras de peso normal.

(Tomado de Licinio, J., Caglayan, S., Ozata, M., et al. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 2004, 101, 4531-4536.)

booksmedicos.org

es extremadamente bajo, quizá se debería dejar de tratar la obesidad hasta que las terapias que se ofrecen sean más satisfactorias. Como Wooley y Garner (1994) dijeron:

> Deberíamos dejar de ofrecer tratamientos ineficaces para perder peso. Los investigadores que crean que han inventado una ratonera mejor deberían probarla en condiciones experimentales controladas antes de presentar su cebo a la población. Únicamente admitiendo que nuestros tratamientos no funcionan —y demostrando que somos conscientes de ello retirando su oferta— podremos empezar a superar un siglo de reclutar personas para el fracaso (p. 656).

Es posible que el hecho de que se oferten tantos tratamientos distintos responda simplemente a que en verdad no sabemos cómo instruir a las personas para que pierdan peso a largo plazo. Si hubiera un método que realmente funcionara, ese sería el único puesto en práctica.

Los datos científicos indican que los mecanismos fisiológicos que hacen difícil la reducción de la ingesta calórica en personas obesas están relacionados con los mecanismos que entorpecen la interrupción del consumo de drogas adictivas. En otras palabras, podríamos considerar la ingesta excesiva como un tipo de adicción. Por ejemplo, aunque algunas personas con sobrepeso que participan en programas terapéuticos consiguen comer menos y perder peso, a menudo recaen y recuperan el peso perdido. Del mismo modo, las personas que logran dejar de consumir una droga suelen tener problemas para mantener la abstinencia. En ambos casos, el estrés y la ansiedad pueden hacer que se reinstaure la ingesta o el consumo de drogas, aparentemente mediante mecanismos encefálicos similares (Nair y cols., 2009). La dopamina, muy importante en el refuerzo, y la CRH, esencial en el estrés, participan en las recaídas de la búsqueda de comida y de droga. Cottone y cols. (2009) describieron que las ratas acostumbradas a una dieta apetitosa e hipercalórica mostraban señales de padecer síntomas de abstinencia estresantes, acompañados de un aumento de la secreción de CRH y mayor activación del núcleo central de la amígdala, cuando se les restringía el acceso a la dieta apetitosa. De hecho, en cierto modo, es más fácil vencer una drogadicción que una «adicción a la comida». Es posible dejar de consumir una droga y mantenerse alejado de las personas y lugares asociados con la obtención y el consumo de la misma, pero es imposible abstenerse de comer.

Sea cual sea la causa de la obesidad, la verdad sobre el metabolismo es esta: si el ingreso de calorías supera al gasto de calorías, las grasas corporales aumentan. Ya que es difícil aumentar lo suficiente el factor «gasto de calorías» de esta ecuación para hacer que el peso de una persona obesa recupere su valor normal, la mayoría de tratamientos de la obesidad intentan reducir el «ingreso de calorías». La extraordinaria dificultad que tienen las personas obesas para reducir su ingesta calórica durante un periodo prolongado de tiempo (es decir, durante el resto de sus vidas) ha llevado a inventar ciertos procedimientos extraordinarios. En este apartado se describirán métodos mecánicos, quirúrgicos y farmacológicos concebidos con el fin de que las personas obesas coman menos.

Los cirujanos también han llegado a implicarse en el intento de ayudar a perder peso a las personas obesas. Los procedimientos que han desarrollado (llamados de *cirugía bariátrica*, del griego *barys*, «pesado», y *iatrikos*, «médico») consisten, o bien en reducir la cantidad de comida que puede ingerirse durante una comida, o bien en obstaculizar la absorción de calorías por el intestino. Las intervenciones quirúrgicas se han hecho en el estómago, en el intestino delgado o en ambos órganos.

El tipo más eficaz de cirugía bariátrica es un tipo especial de derivación gástrica, llamado *derivación gástrica Roux-en-Y*, o *DGYR*. Este procedimiento crea un pequeño fondo de saco en la parte superior del final del estómago. Se corta el yeyuno (la segunda parte del intestino delgado, situada inmediatamente «corriente abajo» del duodeno) y el extremo superior se une al fondo de saco del estómago. El resultado es un estómago pequeño cuyo contenido entra directamente al yeyuno, sorteando el duodeno. Las enzimas digestivas que se segregan en el duodeno pasan a través de la parte superior del intestino y se unen a la comida que se acaba de recibir procedente del fondo de saco estomacal (véase la ***Figura 12.29***).

FIGURA 12.29 Intervención quirúrgica de derivación gástrica «en Y de Roux» (DGYR)
Con este procedimiento se suprime casi totalmente la secreción de grelina.

booksmedicos.org

El procedimiento DGYR funciona bien, aunque a menudo causa deficiencia de hierro y de vitamina B_{12}, que puede controlarse aumentando la ingesta de estas sustancias. Solo en EE. UU., se realizan cerca de 200.000 cirugías bariátricas cada año. Brolin (2002) informó de que el promedio de pérdida de exceso de peso posquirúrgica de pacientes obesos era de un 65-75 %, o de un 35 % de su peso inicial. Incluso los pacientes cuya pérdida de peso fue menor presentaron una mejoría de salud, incluyendo reducción de hipertensión y diabetes. Un metaanálisis de 147 estudios, realizado por Maggard y cols. (2005), informó de un promedio de pérdida de peso de 43,5 kg 1 año después de la cirugía DGYR, y de 41,5 kg 3 años después. Y aunque la respuesta biológica a la inanición es muy potente (y se observa en personas obesas que consiguen perder peso), la intervención de DGYR *no* induce estas alteraciones. Más bien, después de la cirugía, las personas refieren que tienen menos hambre, y aumenta el ejercicio que hacen (Berthoud, Shin y Zheng, 2011). Como señalan estos autores, los resultados son «casi demasiado buenos para ser verdad». No obstante, al igual que en otras cirugías importantes, se producen en ocasiones resultados adversos (incluso el fallecimiento), pero la tasa de complicaciones de aquellos cirujanos con una experiencia superior a la media en la realización de estas intervenciones es la más pequeña (Smith y cols., 2010).

Una razón importante del éxito del procedimiento DGYR es que parece ser que este altera la secreción de grelina y también que aumenta el nivel en sangre de PYY (Chan y cols., 2006; Reinehr y cols., 2007). Ambos cambios deberían disminuir la ingesta de comida: una disminución de grelina debería reducir el apetito, mientras que un aumento de PYY debería aumentar la saciedad. Una posible explicación del descenso de secreción de grelina pudiera ser que se altere la comunicación entre la parte superior del intestino y el estómago. Como se recordará, aunque la grelina se segrega en el estómago, la parte superior del intestino controla dicha secreción. Posiblemente, ya que la intervención quirúrgica disminuye la velocidad a la que se desplaza la comida a través del intestino delgado, se segrega más PYY. Suzuki y cols. (2005) elaboraron un modelo animal del procedimiento DGYR, para lo cual sometieron a una cepa de ratas genéticamente obesas a cirugía bariátrica y registraron su ingesta de alimento, su peso, y los niveles de grelina y de PYY. Encontraron que las ratas a las que se les había realizado la derivación (pero no las ratas a las que se les había realizado una falsa intervención) comían menos, perdían peso y mostraban niveles inferiores de grelina y superiores de PYY. Estos resultados apoyan la conclusión de que los cambios en la secreción de estos dos péptidos contribuyen al éxito del procedimiento.

La Figura 12.30 muestra los efectos de la cirugía de DGYR sobre dos grupos de ratas: unas normales y otras de una línea generada para comer en exceso y llegar a la obesidad (Shin y cols., 2011). Como puede observar, incluso las ratas normales continúan aumentando de peso cuando se las aloja en una jaula donde siempre hay comida, pero la cirugía de la obesidad suprime el aumento de peso en ambos grupos de ratas (véase la ***Figura 12.30***).

Un tipo de terapia menos drástica de la obesidad —el ejercicio físico— brinda ventajas significativas. Como se ha mencionado, la disminución de actividad física es una razón importante del aumento de cantidad de personas con sobrepeso. El ejercicio quema calorías, claro está, pero también parece tener efectos beneficiosos en el índice metabólico. Bunyard y cols. (1998) registraron en hombres de mediana edad que participaron en un programa de ejercicio aeróbico durante 6 meses una disminución de grasa corporal y un aumento de sus necesidades energéticas diarias —un 5 % en los hombres obesos y un 8 % en los delgados—. (Recuérdese que tener un metabolismo menos eficaz significa que es más fácil evitar el aumento de peso.) Gurin y cols. (1999) observaron que un programa de ejercicios ayudaba a niños obesos a perder

www.elibros.com

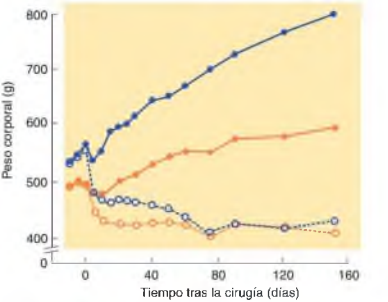


FIGURA 12.30 Efecto de la cirugía de DGYR en ratas

Las ratas genéticamente seleccionadas para desarrollar obesidad redujeron la ingesta de comida y perdieron peso tras someterse a la intervención de DGYR. En último término, su peso se igualó al de ratas normales sometidas a la misma operación.

(Datos tomados de Shin, A. C., Zheng, H., Pistell, P. J., and Berthoud, H. R. *International Journal of Obesity*, 2011, 35, 642-651.)

booksmedicos.org

grasa y tenía, además, la ventaja de aumentar la densidad ósea. Hill y cols. (2003) calcularon que aumentar tan solo en 100 kcal diarias el gasto de energía mediante ejercicio físico podía evitar ganar peso en la mayoría de las personas. El esfuerzo requeriría tan solo un pequeño cambio comportamental: unos 14 minutos de paseo diario. Por supuesto, si fuera tan sencillo convencer a las personas de que se comprometan a realizar un programa de ejercicio, la incidencia de obesidad sería muchísimo menor.

Otro tipo de terapia para la obesidad —el tratamiento farmacológico— es objeto de intensos programas de investigación por parte de la industria farmacéutica. Los fármacos pueden ayudar a la gente a perder peso de tres modos: reduciendo la cantidad de comida que se ingiere, impidiendo que se digieran ciertos alimentos ingeridos y aumentando su índice metabólico (esto es, aportando un fenotipo «derrochador»). Desafortunadamente, aún no se ha comercializado un fármaco que logre reducir la ingesta de cualquiera de estas formas sin producir efectos secundarios inaceptables.

Algunos agonistas serotoninérgicos inhiben la ingesta. No obstante, se descubrió que un fármaco usado con este fin, la fenfluramina, tenía efectos secundarios peligrosos, como hipertensión pulmonar y lesiones de las válvulas cardíacas, de modo que se retiró del mercado en EE. UU. (Blundell y Halford, 1998). La fenfluramina actúa estimulando la liberación de 5-HT. Otro fármaco, la sibutramina, tiene efectos terapéuticos similares sobre la ingesta, pero un estudio de personas en tratamiento con este compuesto encontró una mayor incidencia de ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares, de modo que este fármaco también fue retirado del mercado (Li y Cheung, 2011).

Otro fármaco distinto, el *orlistat*, interfiere en la absorción de grasas por parte del intestino delgado. Como resultado, algunas de las grasas de la dieta de la persona atraviesan el aparato digestivo y se excretan con las heces. Entre los posibles efectos colaterales figuran pérdidas anales de grasa no digerida. (¡Eso suena mal!) Un estudio doble ciego controlado con placebo, realizado por Hill y cols. (1999), puso de manifiesto que el *orlistat* ayudaba a las personas a mantener la pérdida de peso que habían logrado en un programa convencional de adelgazamiento. Era mucho más probable que las personas que habían recibido el placebo volvieran a ganar el peso que habían perdido.

Como antes se mencionó, el hecho de que la marihuana a menudo provoque deseo de alimentos muy sabrosos condujo al descubrimiento de que los endocannabinoides tienen un efecto orexigénico. Así, se encontró que el fármaco *rimonabant*, el cual bloquea los receptores cannabinoides CB1, suprime el apetito, produce una pérdida de peso significativa, reduce la concentración de insulina y triglicéridos, y aumenta la concentración sanguínea de HDL (el colesterol «bueno»), con mínimos efectos adversos, aparentemente (Di Marzo y Matias, 2005). Sin embargo, posteriormente se descubrió que el uso de rimonabant está asociado con trastornos afectivos depresivos, ansiedad y aumento del riesgo de suicidio, de modo que ya no está comercializado como tratamiento para la obesidad (Christensen y cols., 2007). Como veremos en el Capítulo 18, el rimonabant también ha demostrado ser útil para ayudar a dejar de fumar. Aunque el fármaco tampoco está aprobado con esta indicación, su eficacia indica que en el deseo desmedido de consumir nicotina, al igual que en el deseo desmedido de comer, está implicada la liberación de endocannabinoides en el encéfalo.

Como se ha visto, el apetito puede estimularse activando receptores de NPY, MCH, orexina y *grelina*, y puede suprimirse gracias a la activación de receptores de leptina, CCK, CART y MC4. También puede inhibirse el apetito por la activación de autorreceptores Y2 presinápticos inhibidores, mediante PYY. La mayoría de estas sustancias orexigénicas y anorexigénicas afectan, asimismo, al metabolismo: las sustancias orexigénicas tienden a disminuir el índice metabólico, mientras que las anorexigénicas tienden a aumentarlo. Además, la proteína de desacoplamiento hace que los nutrientes se «quemen» —se conviertan en calor en vez de en tejido adiposo—. ¿Son prometedores tales descubrimientos para el tratamiento de la obesidad? ¿Hay alguna posibilidad de que los investigadores descubran fármacos que estimulen o bloqueen estos receptores, reduciendo así el apetito de las personas y aumentando la velocidad a la que queman las calorías en vez de almacenarlas? Las empresas farmacéuticas así lo esperan y están trabajando firmemente para elaborar medicamentos que puedan lograrlo, ya que saben que habrá una gran cantidad de gente dispuesta a pagar por ellos.

La variedad de métodos —quirúrgicos, comportamentales y farmacológicos— que los terapeutas y los cirujanos han puesto a punto para tratar la obesidad atestiguan la tenacidad del problema. La principal dificultad, más allá de la que origina tener un metabolismo eficaz, es que comer es algo placentero y es fácil ignorar o hacer caso omiso de las señales de saciedad. Pese a que se ha obtenido relativamente poco éxito hasta ahora, personalmente somos optimistas respecto a lo que puede deparar el futuro. Pensamos que, si se averigua más acerca de la fisiología de las señales de hambre, las señales de saciedad y el refuerzo que aporta comer, se podrán desarrollar fármacos seguros y eficaces que atenúen las señales que llevan a consumir alimentos y que refuercen las que llevan a dejar de hacerlo.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Obesidad

La obesidad representa un grave problema de salud. Como vimos anteriormente, la selección natural nos ha proporcionado fuertes mecanismos para el hambre y mecanismos más débiles para la saciedad a largo plazo. La obesidad está muy afectada por la herencia. Algunas personas han heredado un metabolismo ahorrativo, lo cual hace que les resulte difícil perder peso. Una de las manifestaciones de un metabolismo ahorrativo es un bajo nivel de termogénesis de actividad sin ejercicio, o TASE. Un alto porcentaje de los indios pima que viven en EE. UU. y consumen una dieta rica en grasas se vuelven obesos y, en consecuencia, padecen diabetes. Por lo contrario, los indios pima mexicanos, que trabajan duro en una agricultura de subsistencia y toman una dieta baja en grasas, se mantienen delgados, y en ellos la incidencia de obesidad es baja.

La obesidad en los seres humanos se relaciona con una carencia hereditaria de leptina o de receptores de leptina solo en unas cuantas familias. En general, las personas obesas tienen un nivel muy alto de leptina en sangre. Sin embargo, muestran resistencia a los efectos de este péptido, al parecer debido a que se reduce el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica. La causa genética más significativa de la obesidad grave son las mutaciones en el gen del receptor MC4 y en el gen *FTO*. El receptor MC4 responde al AGRP orexígeno y a la α-MSH anorexígena, y el gen *FTO* codifica una enzima que actúa en regiones hipotalámicas implicadas en el equilibrio energético. Además, las mutaciones que inactivan los genes responsables de la producción de leptina o de receptores de leptina resultan en obesidad.

Los investigadores han ensayado muchos tratamientos comportamentales, quirúrgicos y farmacológicos de la obesidad, pero aún no se ha encontrado la panacea. El procedimiento DGYR, un tipo especial de derivación gástrica, es el procedimiento de cirugía bariátrica con mayor éxito. La efectividad de esta intervención quirúrgica probablemente se deba, en primer lugar, a que suprime la secreción de grelina y estimula la de PYY. La mayor esperanza para el futuro quizá proceda de los fármacos. Dos fármacos parecieron más prometedores inicialmente en el tratamiento de la obesidad. La fenfluramina, agonista serotoninérgico, y el rimonabant, antagonista de endocannabinoides, suprimen el apetito, pero sus efectos secundarios adversos han impedido su uso. En el presente, muchas compañías farmacéuticas están intentando aplicar los resultados de los descubrimientos de orexígenos y anorexígenos descritos en este capítulo a la elaboración de fármacos contra la obesidad.

En este apartado y en el anterior se han presentado diversos neuropéptidos y péptidos periféricos que intervienen en el control de la ingesta y el metabolismo. En la Tabla 12.1 se resume la información sobre dichos compuestos (véase la ***Tabla 12.1***).

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Uno de los últimos prejuicios que las personas confiesan en público es su rechazo de las personas obesas. ¿Es esto justo, dado que las diferencias genéticas en el metabolismo son una importante causa de obesidad?

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

Cuando sufre un trastorno de la alimentación, la mayor parte de las personas tiende a comer demasiado. Sin embargo, algunas, en especial las chicas jóvenes adolescentes, presentan el problema contrario: comen demasiado poco, hasta llegar incluso a la inanición. Este trastorno se llama **anorexia nerviosa.** Otro trastorno de la ingesta, la **bulimia nerviosa,** se caracteriza por una pérdida del control de la ingesta de alimentos. (El término *bulimia* procede del griego *bous*, «buey», y *limos*, «hambre».) Las personas que padecen bulimia nerviosa

anorexia nerviosa Trastorno que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes. Preocupación exagerada por tener exceso de peso, lo que lleva a seguir una dieta excesiva y, a menudo, a hacer ejercicio físico compulsivamente. Puede desembocar en inanición.

bulimia nerviosa Episodios de hambre e ingesta excesiva, que a menudo se siguen de vómitos provocados o de purgas con laxantes. En ocasiones se observa en personas con anorexia nerviosa.

booksmedicos.org

TABLA 12.1 Neuropéptidos y péptidos periféricos implicados en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo

Neuropéptidos

Nombre	Localización de los somas celulares	Localización de las terminales nerviosas	Interacción con otros péptidos	Efectos fisiológicos o comportamentales
Hormona concentradora de melanina (MCH)	Hipotálamo lateral	Neocorteza, sustancia gris periacueductal, formación reticular, tálamo, *locus coeruleus*, neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Activada por NPY/AGRP; inhibida por la leptina y el CART/α-MSH	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Orexina	Hipotálamo lateral	Similar a los de las neuronas MCH	Activada por NPY/AGRP; inhibida por la leptina y el CART/α-MSH	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Neuropéptico Y (NPY)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, neuronas MCH y neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral	Activado por la grelina; inhibido por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Proteína asociada a *agouti* (AGRP)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con el NPY)	Mismas regiones que las neuronas NPY	Inhibida por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico, actúa como antagonista en los receptores MC4
Transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, hipotálamo lateral, sustancia gris periacueductal, neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Activada por la leptina	Supresión de la ingesta de alimentos, aumento del índice metabólico
Hormona α-melanocito-estimulante (α-MSH)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con el CART)	Mismas regiones que las neuronas CART	Activada por la leptina	Supresión de la ingesta de alimentos, aumento del índice metabólico, actúa como agonista en los receptores MC4

Péptidos periféricos

Nombre	Dónde se producen	Lugar de acción	Efectos fisiológicos o comportamentales
Leptina	Tejido adiposo	Inhibe las neuronas NPY/AGRP; activa las neuronas CART/α-MSH	Suprime la ingesta de alimentos, aumenta el índice metabólico
Insulina	Páncreas	Similar a la leptina	Similares a los de la leptina
Grelina	Sistema gastrointestinal	Activa las neuronas NPY/AGRP	Ingesta de alimentos
Colecistocinina (CCK)	Duodeno	Neuronas del píloro	Suprime la ingesta de alimentos
Péptido YY_{3-36} (PYY)	Sistema gastrointestinal	Inhibe las neuronas NPY/AGRP	Suprime la ingesta de alimentos

booksmedicos.org

se atracan periódicamente de comida, en particular de postres o aperitivos, y sobre todo por la tarde o por la noche. Estos regodeos normalmente se siguen de vómitos provocados o del uso de laxantes y de sentimientos de depresión y culpa. Con esta mezcla de «atracones» y «purgas», la ingesta neta de nutrientes (y, en consecuencia, el peso corporal) de las personas con bulimia puede variar. Weltzin y cols. (1991) comunicaron que el 19 % de las personas con bulimia comen menos de lo normal, el 37 % ingieren una cantidad normal de alimentos, y el 44 % come en exceso. En algunos pacientes, los episodios de bulimia se acompañan de anorexia nerviosa. Se ha estimado que la incidencia de la anorexia nerviosa es de un 0,5-2 %, y la de la bulimia nerviosa, de un 1-3 %. Las mujeres tienen una probabilidad entre 10 y 20 veces mayor que los hombres de llegar a padecer anorexia nerviosa y aproximadamente 10 veces mayor de padecer bulimia nerviosa (véase Klein y Walsh, 2004).

Posibles causas

El significado literal de la palabra *anorexia* alude a una pérdida de apetito, pero a las personas que sufren este trastorno habitualmente les atrae —incluso les preocupa— la comida. Pueden disfrutar cocinando para otras personas, coleccionando recetas e incluso acumulando comida que no se comen. Aunque las personas con anorexia podrían no ser inconscientes de la finalidad de la comida, manifiestan un intenso temor a engordar, el cual persiste incluso cuando adelgazan peligrosamente. Muchas se entrenan montando en bicicleta, corriendo, o caminando y pascando casi constantemente.

La anorexia es un trastorno grave. Un 5-10 % de las personas con anorexia muere debido a complicaciones de la enfermedad o por suicidio. Muchos pacientes con anorexia sufren osteoporosis, y en ellos las fracturas óseas son frecuentes. Cuando la pérdida de peso llega a ser grave, cesa la menstruación. Algunos informes preocupantes (Artmann y cols., 1985; Herholz, 1996; Kingston y cols., 1996; Katzman y cols., 2001) señalan que en el cerebro de pacientes con anorexia se observa dilatación de los ventrículos cerebrales y ensanchamiento de los surcos de la corteza cerebral, lo que indica reducción de tejido cerebral.

Muchos investigadores y clínicos han concluido que la anorexia y la bulimia nerviosas son síntomas de un trastorno mental subyacente. Sin embargo, la evidencia sugiere justo lo contrario: que los síntomas de los trastornos de alimentación son, en realidad, síntomas de inanición. En un célebre estudio, llevado a cabo en la Universidad de Minnesota por Ancel Keys y sus colaboradores (Keys y cols., 1950), se reclutó a 36 hombres jóvenes, física y psicológicamente sanos, para estudiar los efectos de la semiinanición. Durante 6 meses, los hombres comieron aproximadamente el 50 % de lo que acostumbraban y como resultado perdieron el 25 % de su peso corporal original. A medida que estos sujetos perdían peso, empezaron a manifestar síntomas de alteraciones, incluyendo preocupación por la comida y la alimentación, rituales de alimentación, estado de ánimo inestable, deterioro del rendimiento cognitivo y cambios fisiológicos, como disminución de la temperatura corporal.

Empezaron a acumular comida y objetos no comestibles y no podían explicar (incluso a sí mismos) por qué se preocupaban por guardar objetos que no iban a utilizar. Al principio eran personas sociables, pero según pasaba el tiempo se convirtieron en personas retraídas y aisladas socialmente. Perdieron el interés por el sexo y muchos incluso «recibieron de buen grado liberarse de las tensiones y frustraciones sexuales normalmente presentes en los hombres jóvenes» (Keys y cols., p. 840).

La obsesión por la comida y la pérdida de peso, así como los rituales compulsivos que padecen las personas con anorexia nerviosa, sugieren una posible relación con el trastorno obsesivo-compulsivo (que se describirá con más detalle en el Capítulo 17). Sin embargo, el hecho de que estas obsesiones y compulsiones se observaran en los sujetos del estudio de Minnesota —ninguno de los cuales mostraba esos síntomas previamente— sugiere que estos son más bien efectos que causas del trastorno de la alimentación.

Tanto la anorexia como la semiinanición incluyen síntomas como cambios del estado de ánimo, depresión e insomnio. Incluso se observan pérdidas capilares en estos dos estados. El índice de suicidio en los pacientes con anorexia es más alto que en el resto de la población (Pompilio cols., 2004). Ninguno de los voluntarios del estudio de Minnesota llegó a suicidarse, pero uno se cortó tres dedos. Este voluntario dijo: «He estado más deprimido de lo que nunca había estado en mi vida... Pensé que solo había una cosa que me podría sacar del abatimiento: liberarme [del experimento]. Decidí amputarme algunos dedos... fue premeditado» (Keys y cols., 1950, pp. 894-895).

Aunque los atracones de comida son un síntoma de anorexia, también lo es comer muy despacio. Los pacientes de anorexia tienden a demorarse en las comidas, y así lo hicieron los participantes en el estudio de Minnesota. «Hacia el final del periodo de hambre, algunos de los participantes tardaban en comer casi 2 horas lo que antes hubieran consumido en cuestión de minutos» (Keys y cols., 1950, p. 833).

Como hemos visto, hacer una cantidad excesiva de ejercicio físico es un síntoma significativo de anorexia (Zandian y cols., 2007). De hecho, Manley, O'Brien y Samuels (2008) encontraron que muchos monitores de *fitness* reconocían que algunos de sus clientes podrían tener un trastorno de la alimentación y habían expresado

booksmedicos.org

su preocupación por cuestiones éticas y de responsabilidad legal al permitir a dichos clientes asistir a sus clases o instalaciones.

Los estudios con animales sugieren que el aumento de actividad puede, en realidad, deberse al ayuno. Cuando a las ratas se les permite tener acceso a la comida durante 1 hora cada día, pasarán cada vez más tiempo corriendo en una rueda de actividad, si disponen de una, y llegarán a morir por delgadez (Smith, 1989). Nergårdh y cols. (2007) instalaron a ratas en jaulas individuales, algunas de las cuales estaban equipadas con ruedas de actividad, de modo que se podía medir el nivel de actividad de la rata. Después de un periodo de adaptación a las jaulas, se permitió que los animales tuvieran acceso a la comida una vez al día en periodos de tiempo variables entre 1 y 24 horas (sin restricción de comida). Las ratas instaladas en jaulas con ruedas de actividad y que recibían alimento según un programa de restricción empezaron a pasar más tiempo corriendo. De hecho, las ratas con el programa de alimentación más restringido fueron las que más corrieron. Está claro que el aumento de ejercicio era contraproducente, ya que estos animales perdieron mucho más peso del que perdieron los animales alojados en jaulas sin ruedas de actividad (véase la ***Figura 12.31***).

Una explicación del aumento de actividad de las ratas con una dieta de semiinanición es que refleja una tendencia innata a buscar comida cuando esta se vuelve escasa. Normalmente, las ratas emplearían su actividad en explorar el entorno y buscar comida, pero, debido a su confinamiento, la tendencia a explorar lleva tan solo a un ejercicio fútil. El hecho de que las ratas que apenas

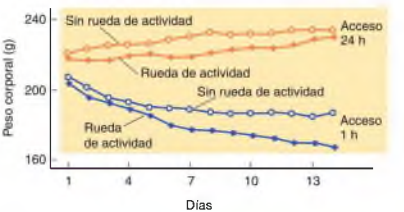


FIGURA 12.31 Actividad, restricción de ejercicio y pérdida de peso

En el gráfico se representan los cambios de peso corporal de ratas a las que se les permitió acceso a alimento durante 1 hora o durante 24 horas cada día. Las ratas con acceso a una rueda de actividad pasaron tiempo corriendo y perdieron peso, especialmente las que solo tuvieron acceso al alimento 1 hora diaria.

(Datos tomados de Nergårdh, R., Ammar, A., Brodin, U., et al. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32, 493-502.)

comían aumentaran su actividad indica que la actividad excesiva de pacientes anoréxicos y personas sometidas a condiciones extremas durante el invierno del hambre (descrito en el siguiente párrafo) podría ser un síntoma de inanición, no una estrategia para perder peso.

La concentración sanguínea de NPY es elevada en los pacientes con anorexia. Nergårdh y cols. (2007) descubrieron que la infusión de NPY aumentaba aún más el tiempo que las ratas de un programa de alimentación restringida dedicaban a correr. Normalmente, el NPY estimula la ingesta (como lo hizo en las ratas con acceso limitado a la comida), pero, en condiciones de hambre, en vez de ello, estimula el ejercicio en la rueda. La posible explicación de este fenómeno es que, si no hay comida, el NPY aumenta el nivel de actividad del animal, algo que en condiciones normales incrementaría la probabilidad de encontrar comida. Poco antes del final de la Segunda Guerra Mundial, los alimentos escaseaban en los Países Bajos, y miles de personas murieron de inanición. Durante este «invierno del hambre», muchos empezaron a cubrir grandes distancias caminando o en bicicleta, en un intento de encontrar comida, aunque gastaran una gran cantidad de energía en ello (Södersten y cols., 2008). Es posible que el aumento de actividad en la rueda giratoria de las ratas sometidas a una dieta de semiinanición y la búsqueda incesante de comida en las personas sin alimentos estén causadas por una mayor secreción de NPY. Una concentración más alta de NPY podría estar implicada, asimismo, en la obsesión por la comida observada a menudo en pacientes con anorexia.

Al llegar aquí, probablemente nos preguntamos cómo comienza la anorexia. Incluso si los síntomas de la anorexia son, en gran parte, los de la inanición, ¿qué inicia la conducta que conduce a la inanición? La sencilla respuesta es que aún no lo sabemos. Una posibilidad es que exista una predisposición genética a esta conducta. Hay claros indicios, procedentes básicamente de estudios realizados con gemelos, de que los factores hereditarios desempeñan un papel importante en la manifestación de la anorexia (Russell y Treasure, 1989; Walters y Kendler, 1995; Kortegaard y cols., 2001). De hecho, entre el 58 y el 76 % de la variabilidad en la manifestación de la anorexia nerviosa parece deberse a factores genéticos (Klein y Walsh, 2004). Además, la incidencia de la anorexia nerviosa es mayor en niñas que nacieron prematuramente o que sufrieron un parto traumático con complicaciones (Cnattingius y cols., 1999). Esto sugiere que factores biológicos, independientes de la herencia, pueden jugar un papel. Posiblemente, algunas mujeres jóvenes (y un pequeño número de hombres jóvenes) siguen dietas para conseguir que su peso corporal se acerque al que creen ideal, y una vez que inician este camino y comienzan a perder peso, los cambios fisiológicos y endocrinos hacen que se manifiesten los síntomas de inanición mencionados

booksmedicos.org

anteriormente, iniciándose así el círculo vicioso. De hecho, al final del estudio de semiinanición de Minnesota, cuando se permitió a los voluntarios volver a comer con normalidad, Keys y sus colaboradores descubrieron que unos pocos presentaban síntomas de anorexia, haciendo dieta, y refiriendo estar molestos por la grasa del abdomen y los muslos (Keys y cols., 1950). Este fenómeno indica que una restricción importante del acceso a la comida puede aparentemente producir anorexia en ciertas personas (hombres, en este caso), con una predisposición a sufrir este trastorno.

El hecho de que la anorexia nerviosa se observe principalmente en mujeres jóvenes ha dado lugar a explicaciones biológicas y sociales. La mayoría de los psicólogos apoya estas últimas y concluyen que el énfasis que la sociedad moderna industrializada pone en la delgadez —sobre todo, en las mujeres— es responsable de este trastorno. Otra causa posible podrían ser los cambios hormonales que acompañan a la pubertad. Cualquiera que sea la causa, los hombres y mujeres jóvenes difieren en su respuesta a incluso un breve periodo de ayuno. Södersten, Bergh y Zandian (2006) invitaron a jóvenes preuniversitarios a visitar su laboratorio a mediodía, invitándoles a un almuerzo en el que podían comer todo lo que quisieran. Siete días más tarde volvieron de nuevo al laboratorio —en esta ocasión, habían ayunado desde el almuerzo del día anterior—, y los hombres comieron más de lo que habían comido el primer día (véase la ***Figura 12.32***). Al parecer, las mujeres tienen más dificultades para compensar un periodo de ayuno ingiriendo mayor cantidad de comida. Como hicieron notar los autores: «Hacer dieta puede ser peligroso para las mujeres, especialmente para aquellas que son físicamente activas y que, por lo tanto, necesitan comer mayor cantidad, [por ejemplo] las atletas» (p. 575).

Tratamiento

La anorexia es muy difícil de tratar satisfactoriamente. La terapia de conducta cognitiva, considerada por muchos clínicos como el enfoque más eficaz, tiene un índice de éxito menor del 50 % y un índice de recaídas de un 22 % en un periodo de tratamiento de 1 año (Pike y cols., 2003). Un metaanálisis realizado por Steinhausen (2002) indica que el índice de éxito en el tratamiento de anorexia no ha mejorado en los últimos 50 años. Como señala Ben-Tovim (2003):

> Gran parte de la literatura relacionada con el tratamiento y el resultado de los trastornos de la alimentación carece de rigor metodológico e ignora principios epidemiológicos básicos. La falta de datos confirmados sobre la eficacia del tratamiento hace que sea cada vez más difícil defender los recursos intensivos de los tratamientos de la anorexia y de la bulimia nerviosa; las teorías existentes sobre las causas de los trastornos son demasiado inespecíficas para generar programas eficaces de prevención. Se precisan urgentemente nuevos modelos (p. 65).

Los investigadores han intentado tratar la anorexia nerviosa con muchos fármacos que aumentan el apetito en personas no anoréxicas o en animales de laboratorio —por ejemplo, medicaciones antipsicóticas, fármacos que estimulan los receptores adrenérgicos α_2, L-DOPA y THC (el componente activo de la marihuana)—. Desgraciadamente, ninguna de estas sustancias ha resultado ser eficaz por sí misma (Mitchell, 1989). En cualquier caso, el hecho de que las personas con anorexia por lo general estén obsesionadas con la comida (y tengan niveles altos de NPY y de grelina en el líquido

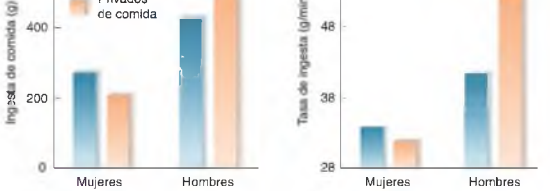


FIGURA 12.32 Reacción de hombres y mujeres jóvenes al ayuno
En el gráfico se representa la ingesta y la tasa de comida durante un almuerzo de *buffet* después de un periodo de 24 horas de ayuno o después de un periodo durante el que comieron normalmente.
(Datos tomados de Söderster, P., Bergh, C., and Zandian, M. *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 572-578.)

booksmedicos.org

cefalorraquídeo) sugiere que este trastorno no se debe a la falta de hambre. Más suerte ha habido con la bulimia nerviosa. Así, varios estudios sugieren que los agonistas de la serotonina, como, por ejemplo, la fluoxetina (una sustancia antidepresiva, más conocida como *Prozac*) pueden ayudar en el tratamiento de este trastorno (Advokat y Kutlesic, 1995; Kaye y cols., 2001). No obstante, la fluoxetina no ayuda a los pacientes con anorexia (Attia y cols., 1998).

Bergh, Södersten y sus colaboradores (Zandian y cols., 2007; Court, Bergh, y Södersten, 2008) han ideado un nuevo, y al parecer eficaz, protocolo de tratamiento de la anorexia. Se enseña a los pacientes a comer más deprisa, colocando el plato de comida sobre una báscula electrónica conectada a un ordenador que muestra el tiempo empleado en la ingesta real y el tiempo ideal. Después de comer, se mantiene a los pacientes en una habitación cálida, lo que reduce su ansiedad y su nivel de actividad. La anorexia y la bulimia nerviosas son trastornos graves; conocer sus causas es algo más que una cuestión académica. Confiemos en que las investigaciones acerca del control biológico y social de la alimentación y el metabolismo nos ayuden a comprender este enigmático y peligroso trastorno.

RESUMEN INTERMEDIO

Anorexia nerviosa/bulimia nerviosa

La anorexia nerviosa es un trastorno grave que, incluso, pone en riesgo la vida. Aunque los pacientes de anorexia evitan alimentarse, suelen estar preocupados por la comida. La bulimia nerviosa consiste en periodos alternos de atracones y de purgas y un bajo peso corporal. La anorexia nerviosa tiene un fuerte componente hereditario y se observa principalmente en mujeres jóvenes.

Algunos investigadores opinan que los síntomas de la anorexia —preocupación por la comida y por comer, rituales de alimentación, cambios del estado de ánimo, ejercicio físico excesivo, disminución del rendimiento cognitivo y cambios fisiológicos tales como disminución de la temperatura corporal— son síntomas de hambre y no las causas que subyacen a la anorexia. En un estudio llevado a cabo hace unos 50 años, se encontró que varios meses de semiinanición provocaban la manifestación de síntomas similares en personas previamente sanas. Si se permite a ratas acceso a la comida durante un tiempo limitado cada día, estas pasarán mucho tiempo en la rueda de actividad, si disponen de una, y consecuentemente comerán menos y perderán peso. Esta respuesta puede reflejar un aumento de la conducta de exploración que, en el hábitat natural, podría llevar a descubrir alimento. También puede reflejar un intento de aumentar la temperatura corporal, que se ve disminuida por el ayuno. En un estudio de adolescentes normales se halló que, en lugar de comer más después de un ayuno de 24 horas, las mujeres en realidad comen menos, lo que sugiere que tienen dificultades para compensar un periodo largo de privación de comida. Quizá, un periodo de dieta haga que algunas mujeres jóvenes comiencen un círculo vicioso que conduce a la inanición y a los síntomas que la siguen. Un protocolo terapéutico basado en hallazgos como estos resulta prometedor para ayudar a los pacientes anoréxicos a superar este trastorno. Los investigadores han intentado tratar la anorexia con fármacos que aumentan el apetito, pero no se ha encontrado ninguno que sea útil. Sin embargo, la fluoxetina, un agonista de la serotonina utilizado para tratar la depresión, puede ayudar a superar episodios de bulimia.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Sin duda, la anorexia se debe tanto a causas ambientales como a causas fisiológicas. Después de leer el último apartado de este capítulo, ¿cuál cree el lector que es la causa de la diferente incidencia de este trastorno en cada sexo (es decir, el hecho de que la mayoría de los pacientes con anorexia sean mujeres)? ¿Cree que se debe totalmente a factores sociales (como el énfasis que hace nuestra sociedad en la delgadez) o piensa que los factores biológicos también juegan un papel?

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Explique las características de un mecanismo regulador.
2. Describa los compartimentos del líquido del organismo y explique el control de la sed osmótica y volémica.
3. Plantee el control neuronal de la sed.
4. Describa las características de las dos reservas de nutrientes y las fases de absorción y ayuno del metabolismo.
5. Explique los factores sociales y ambientales que inician la conducta de comer y las señales de hambre gástricas y ambientales.
6. Explique los factores cefálicos, gástricos e intestinales responsables de detener la conducta de comer.
7. Describa las investigaciones acerca de la función del tronco del encéfalo y el hipotálamo en el hambre.
8. Describa la investigación sobre la función del hipotálamo en la saciedad.
9. Plantee los factores fisiológicos que podrían contribuir a la obesidad.
10. Explique algunos tratamientos quirúrgicos, farmacológicos y conductuales de la obesidad.
11. Explique los factores fisiológicos que podrían contribuir a la anorexia y bulimia nerviosas.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

HAMBRE Y COMIDA

La regulación neuronal de la conducta de ingesta está ampliamente descrita en especies animales distintas de los humanos. La tasa global creciente de obesidad y sus enfermedades asociadas subrayan la importancia de conocer los circuitos neuronales subyacentes a la conducta de alimentación. El módulo **Hambre y comida** del encéfalo virtual muestra parte de los circuitos encefálicos implicados en la regulación de las conductas de alimentación.

booksmedicos.org

Aprendizaje y memoria

Sumario

- **Naturaleza del aprendizaje**
  Resumen intermedio
- **Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo**
  Inducción de la potenciación a largo plazo
  Papel de los receptores NMDA
  Mecanismos de plasticidad sináptica
  Depresión a largo plazo
  Otras formas de potenciación a largo plazo
  Resumen intermedio
- **Aprendizaje perceptivo**
  Aprender a reconocer estímulos
  Memoria perceptiva a corto plazo
  Resumen intermedio
- **Condicionamiento clásico**
  Resumen intermedio
- **Condicionamiento instrumental**
  Núcleos basales
  Refuerzo
  Resumen intermedio
- **Aprendizaje relacional**
  Amnesia anterógrada en seres humanos
  Capacidades de aprendizaje indemnes
  Memoria declarativa y memoria no declarativa
  Anatomía de la amnesia anterógrada
  Función de la formación hipocámpica en la consolidación de la memoria declarativa
  Memorias episódicas y memorias semánticas
  Memoria espacial
  Aprendizaje relacional en animales de laboratorio
  Resumen intermedio

booksmedicos.org

El paciente H. M. presentaba una amnesia relativamente pura. Su capacidad intelectual y memoria verbal inmediata eran aparentemente normales. Podía repetir siete números en orden directo y cinco en orden inverso, y era capaz de entablar conversaciones, reformular frases y realizar cálculos mentales. No conseguía recordar acontecimientos sucedidos unos años antes de la operación neuroquirúrgica, pero sí era perfectamente capaz de evocar recuerdos más antiguos. No mostró ningún cambio de personalidad tras la intervención, y por lo general se mostraba educado y de buen carácter.

Sin embargo, desde la cirugía, H. M. era incapaz de aprender cosas nuevas. No podía llamar por su nombre a personas que había conocido posteriormente a la operación (realizada en 1953, cuando tenía 27 años). Su familia se mudó de casa tiempo después de la intervención, y jamás aprendió a orientarse en el nuevo vecindario. (Tras la muerte de sus padres, se trasladó a una residencia, donde le cuidaban.) Era consciente de su trastorno y a menudo decía cosas como esta:

> Cada día es único en sí mismo, con la alegría que haya traído, o la pena... ahora mismo, me pregunto si he hecho o dicho algo malo. Verá usted, en este momento todo me parece claro, pero ¿qué pasó inmediatamente antes? Eso es lo que me preocupa. Es igual que despertarse de un sueño: simplemente, no me acuerdo (Milner, 1970, pág. 37).

H. M. era capaz de recordar una pequeña cantidad de información verbal, siempre y cuando no se distrajera; el repaso constante mantenía la información en su memoria inmediata durante mucho tiempo. Sin embargo, ese repaso no tenía aparentemente ningún efecto a largo plazo; si se distraía un momento, olvidaba por completo lo que había estado repasando. Funcionaba muy bien en tareas repetitivas. Ciertamente, como olvidaba tan rápido lo que había sucedido, le resultaba difícil aburrirse. Releía continuamente la misma revista, o se reía de los mismos chistes, que consideraba recientes y nuevos cada vez. Habitualmente pasaba el tiempo haciendo crucigramas y viendo la televisión.

H. M., a quien ahora conocemos por Henry Molaison, falleció el 2 de diciembre de 2008 a la edad de 82 años.

Las experiencias nos cambian; afrontar nuestro entorno altera nuestra conducta, modificando nuestro sistema nervioso. Como han dicho muchos investigadores, el mayor reto de la investigación en neurociencia es comprender la fisiología de la memoria. El cerebro es complejo, y también lo son el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, pese a estas dificultades, parece ser que los largos años de trabajo finalmente están dando su fruto. Partiendo de los antiguos, se han elaborado nuevas orientaciones y nuevos métodos, lográndose un verdadero progreso en el conocimiento de la anatomía y la fisiología del aprendizaje y la memoria.

Naturaleza del aprendizaje

El término *aprendizaje* se refiere al proceso mediante el cual las experiencias modifican nuestro sistema nervioso y, por lo tanto, nuestra conducta. A estos cambios los llamamos *recuerdos*. Aunque resulta práctico describir los recuerdos como si fueran notas guardadas en archivadores, en verdad no es así como el cerebro refleja las experiencias. Las experiencias no se «almacenan»; más bien, cambian el modo en que percibimos, actuamos, pensamos y planificamos. Hacen esto cambiando la estructura del sistema nervioso, alterando los circuitos neurales que participan en percibir, actuar, pensar y planificar.

El aprendizaje puede presentar, al menos, cuatro tipos básicos: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, aprendizaje motor y aprendizaje relacional. El **aprendizaje perceptivo** es la capacidad para aprender a reconocer estímulos que ya se han percibido antes. La función básica de este tipo de aprendizaje es aportar la capacidad de identificar y catalogar objetos (incluyendo a otros miembros de nuestra especie) y situaciones. A menos que hayamos aprendido a reconocer algo, no podemos saber cómo deberíamos actuar ante ello (no nos beneficiaremos de nuestra experiencia con ello, y beneficiarse de la experiencia es lo que, sobre todo, caracteriza el aprendizaje).

En cada uno de nuestros sistemas sensitivos puede darse aprendizaje perceptivo. Podemos aprender a reconocer los objetos por su aspecto visual, por los sonidos que emiten, por la sensación táctil que producen o por su olor. Podemos reconocer a las personas por la forma de su cara, por cómo se mueven al caminar o por el sonido de su voz.

aprendizaje perceptivo Aprender a reconocer un determinado estímulo.

booksmedicos.org

Cuando las oímos hablar, podemos reconocer las palabras que están diciendo y, quizás, su estado emocional. Como se verá, parece ser que el aprendizaje perceptivo se lleva a cabo fundamentalmente mediante cambios en la corteza sensitiva de asociación. Es decir, aprender a reconocer estímulos visuales complejos implica cambios en la corteza visual de asociación, aprender a reconocer estímulos auditivos complejos implica cambios en la corteza auditiva de asociación, y así sucesivamente.

El **aprendizaje estímulo-respuesta** consiste en la capacidad de aprender a ejecutar una conducta determinada cuando se presenta un estímulo determinado; de modo que involucra el establecimiento de conexiones entre los circuitos que participan en la percepción y los que participan en el movimiento. La conducta podría ser una respuesta automática, como un reflejo de defensa, o una compleja secuencia de movimientos previamente aprendidos. El aprendizaje estímulo-respuesta incluye dos categorías principales de aprendizaje que han sido ampliamente estudiadas por los psicólogos: el *condicionamiento clásico* y el *condicionamiento instrumental*.

El **condicionamiento clásico** es un tipo de aprendizaje en el que un estímulo sin importancia adquiere las propiedades de uno importante; implica una *asociación entre dos estímulos*. Un estímulo que previamente tenía escasa repercusión en la conducta llega a ser capaz de producir una conducta refleja, típica de la especie. Por ejemplo, una respuesta defensiva de parpadeo puede condicionarse a un tono. Si administramos un breve soplo de aire en el ojo de un conejo, automáticamente parpadeará. Dicha respuesta se denomina **respuesta incondicionada (RI),** porque ocurre de modo incondicionado, sin ningún entrenamiento especial. El estímulo que la produce (el soplo de aire) se llama **estímulo incondicionado (EI)**. Iniciamos ahora el entrenamiento. Presentamos una serie de tonos breves de 1.000 Hz, cada uno de ellos seguido por un soplo de aire 500 ms más tarde. Después de varios ensayos, el conejo empieza a cerrar el párpado antes de que suceda el soplo. Se ha producido un condicionamiento clásico: el **estímulo condicionado (EC** —el tono de 1.000 Hz—) provoca ahora la **respuesta condicionada (RC)** (el parpadeo) (véase la ***Figura 13.1***).

¿Qué tipos de cambios se dan en el cerebro cuando tiene lugar un condicionamiento clásico? En la Figura 13.1 se representa un circuito neural simplificado que podría explicar este tipo de aprendizaje. Para simplificar, asumiremos que el EI (el soplo) es detectado por una sola neurona del sistema somatosensitivo y que el EC (el tono de 1.000 Hz) es detectado por una sola neurona del sistema auditivo. También asumiremos que la respuesta (el parpadeo) está controlada por una sola neurona del sistema motor. Por supuesto, el aprendizaje en realidad implica a muchos miles de neuronas —neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras—,

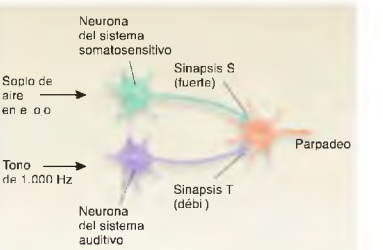


FIGURA 13.1 Modelo neural simplificado del condicionamiento clásico

Cuando se presenta un tono de 1.000 Hz justo antes de un soplo de aire en el ojo, la sinapsis T se refuerza.

pero los principios básicos del cambio sináptico se pueden representar mediante este sencillo esquema (véase de nuevo la ***Figura 13.1***).

Consideremos ahora cómo funciona el circuito. Si presentamos un tono de 1.000 Hz, vemos que el animal no muestra ninguna reacción, debido a que la sinapsis que conecta la neurona sensible al tono con la neurona del sistema motor es débil. Es decir, cuando un potencial de acción alcanza la terminal nerviosa de la sinapsis T (correspondiente al tono), el potencial excitador postsináptico (PEPS) que provoca en la dendrita de la neurona motora es demasiado reducido para hacer que la neurona emita un potencial de acción. Sin embargo, si presentamos un soplo de aire en un ojo, este parpadea. Esta reacción ocurre porque la naturaleza ha dotado al animal de una sinapsis fuerte entre la neurona somatosensitiva y la motoneurona que ocasiona el parpadeo (sinapsis S, de «soplo»). Para establecer un condicionamiento clásico, primero presentamos el tono de 1.000 Hz y luego, casi inmediatamente después, un soplo de aire. Después de repetir varias veces este emparejamiento de estímulos, vemos que se puede prescindir del soplo de aire: el tono de 1.000 Hz produce por sí mismo el parpadeo.

aprendizaje estímulo-respuesta Aprender a dar automáticamente una determinada respuesta ante un determinado estímulo. Incluye el condicionamiento clásico y el instrumental.

condicionamiento clásico Un procedimiento de aprendizaje: cuando un estímulo que inicialmente no produce una determinada respuesta se acompaña varias veces de un **estímulo incondicionado (EI)** que produce una respuesta defensiva o apetitiva (la **respuesta incondicionada** —RI—), el primer estímulo (desde entonces llamado **estímulo condicionado** —EC—), provoca por sí mismo la respuesta (desde entonces llamada **respuesta condicionada** —RC—).

booksmedicos.org

Hace más de 50 años, Hebb propuso una hipótesis que podría explicar cómo la experiencia cambia las neuronas de un modo que ocasionaría cambios en la conducta (Hebb, 1949). El **principio de Hebb** defiende que, si una sinapsis se activa repetidamente al mismo tiempo que la neurona postsináptica emite potenciales de acción, tendrá lugar una serie de cambios en la estructura o en la neuroquímica de la sinapsis que la reforzarán. ¿Cómo se aplicaría el principio de Hebb a nuestro circuito? Si el tono de 1.000 Hz se presenta en primer lugar, la sinapsis débil T (de «tono») se activa. Si el soplo se administra inmediatamente *después*, entonces la sinapsis fuerte S se activa y hace que la motoneurona descargue impulsos nerviosos. La descarga neural refuerza en este caso cualquiera de las sinapsis con la motoneurona *que acaba de estar activa*. Por supuesto, esto implica a la sinapsis T. Después de varios emparejamientos de los dos estímulos, y tras varios aumentos de la fuerza sináptica, la sinapsis T llega a ser lo suficientemente fuerte como para hacer por sí misma que la motoneurona se active. Se ha producido el aprendizaje (véase de nuevo la ***Figura 13.1***).

Cuando Hebb formuló su hipótesis, no pudo comprobar si era cierta o falsa. En la actualidad, por fin, las técnicas de laboratorio han avanzado lo suficiente para poder determinar la fuerza de sinapsis individuales, y los investigadores están estudiando las bases fisiológicas del aprendizaje. Los resultados de algunas de estas aproximaciones se verán en el próximo apartado de este capítulo.

El segundo de los principales tipos de aprendizaje estímulo-respuesta es el **condicionamiento instrumental** (también llamado *condicionamiento operante*). Mientras que el condicionamiento clásico implica respuestas automáticas, típicas de la especie, el condicionamiento instrumental implica conductas que se han aprendido. Y, mientras que el condicionamiento clásico supone una asociación entre dos estímulos, el instrumental supone una *asociación entre una respuesta y un estímulo*. El condicionamiento instrumental es un tipo más flexible de aprendizaje, permite que un organismo modifique su conducta en función de las consecuencias que conlleva. Esto es, cuando una conducta se sigue de consecuencias favorables, esta tiende a darse con mayor frecuencia; cuando se sigue de consecuencias desfavorables, tiende a realizarse con menos frecuencia. En conjunto, se alude a las «consecuencias favorables» como **estímulos reforzadores** y a las «consecuencias desfavorables» como **estímulos punitivos.** Por ejemplo, una respuesta que permite que un organismo hambriento encuentre alimento será reforzada, y una respuesta que cause dolor será castigada. (Los psicólogos suelen referirse a ellos como *reforzadores* —o *reforzadores*—y *castigos*.)

Analicemos el proceso del refuerzo. En pocas palabras, el refuerzo produce cambios en el sistema nervioso de un animal que aumentan la probabilidad de que un determinado estímulo induzca una determinada respuesta. Por ejemplo, cuando se coloca por primera vez a una rata hambrienta en una jaula operante (una «jaula de Skinner»), no es muy probable que apriete la palanca instalada en uno de sus paneles. Sin embargo, si la aprieta y recibe algo de comida inmediatamente después, aumenta la probabilidad de que vuelva a dar esa respuesta. Dicho de otro modo, el refuerzo hace que ver la palanca sirva de estímulo que provoca la respuesta de apretarla. No es exacto decir simplemente que una determinada conducta se hace más frecuente. Si no hay palanca, una rata que ha aprendido a apretarla no levantará la pata en el aire: se necesita *ver una palanca* para que produzca la respuesta. Así pues, el proceso del refuerzo refuerza una conexión entre los circuitos neurales implicados en la percepción (ver la palanca) y los implicados en el movimiento (apretar la palanca). Como se verá más adelante en este capítulo, el cerebro tiene un mecanismo de refuerzo que controla tal proceso (véase la ***Figura 13.2***).

La tercera categoría principal de aprendizaje, el **aprendizaje motor,** es en realidad un tipo especial de aprendizaje estímulo-respuesta. Simplificando, se puede considerar el aprendizaje perceptivo como el establecimiento de cambios en los sistemas sensitivos del cerebro, el aprendizaje estímulo-respuesta como el establecimiento de conexiones entre sistemas sensitivos y sistemas motores, y el aprendizaje motor como el establecimiento de cambios en los sistemas motores. Pero, de hecho, el aprendizaje motor no puede suceder sin la guía sensorial del entorno. Por ejemplo, la mayoría de los movimientos de precisión implican la interacción con objetos: bicicletas, mandos de videojuegos, agujas de hacer punto, etc. Incluso movimientos que hacemos sin objetos, como los pasos de baile en solitario, suponen retroalimentación de las articulaciones, los músculos, el aparato vestibular, los ojos o el contacto entre los pies y el suelo. El aprendizaje motor se diferencia

▷ **principio de Hebb** Hipótesis que propuso Donald Hebb según la cual la base celular del aprendizaje implica el fortalecimiento de una sinapsis que se activa repetidamente cuando descarga la neurona postsináptica.

▷ **condicionamiento instrumental** Procedimiento de aprendizaje por el cual los efectos de una determinada conducta en una situación particular aumentan (por refuerzo) o disminuyen (por castigo) la probabilidad de que se vuelva a repetir dicha conducta. También llamado *condicionamiento operante*.

▷ **estímulo reforzador** Un estímulo apetitivo que sigue a una determinada conducta, haciendo que dicha conducta sea más frecuente.

▷ **estímulo punitivo** Un estímulo aversivo que sigue a una determirada conducta, haciendo que dicha conducta sea menos frecuente.

▷ **aprendizaje motor** Aprender a realizar una nueva respuesta.

booksmedicos.org

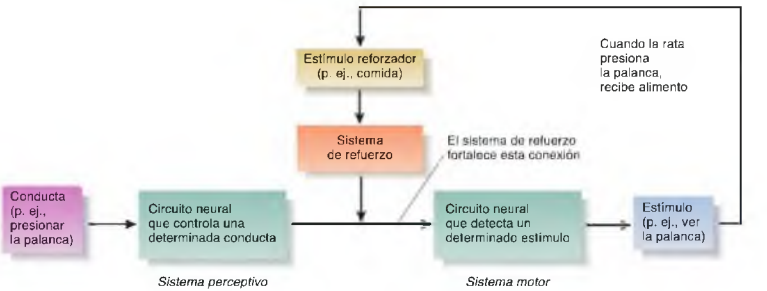


FIGURA 13.2 Modelo neural simplificado del condicionamiento instrumental

de otros tipos de aprendizaje principalmente en el grado en que se aprenden nuevos tipos de conducta: cuanto más desconocidos sean, más circuitos neurales de los sistemas motores cerebrales han de modificarse (véase la ***Figura 13.3***).

En una circunstancia concreta de aprendizaje pueden intervenir, en diferente grado, los tres tipos de aprendizaje que se han descrito aquí hasta ahora: perceptivo, estímulo-respuesta y motor. Por ejemplo, si se enseña a un animal a dar una nueva respuesta cada vez que se le presente un estímulo que no ha visto nunca, este ha de aprender a reconocer ese estímulo (aprendizaje perceptivo) y a ejecutar la respuesta (aprendizaje motor); y tiene que establecerse una conexión entre estos dos nuevos recuerdos (aprendizaje estímulo-respuesta). Si se le enseña a ejecutar una respuesta que ya ha aprendido cada vez que se le presente un nuevo estímulo, solo tendrán lugar un aprendizaje perceptivo y un aprendizaje estímulo-respuesta.

Los tres tipos de aprendizaje descritos hasta aquí consisten básicamente en cambios que suceden en un sistema sensitivo, entre un sistema sensitivo y el sistema motor, o en el sistema motor. Pero es evidente que el aprendizaje suele ser una cuestión más compleja. El cuarto tipo de aprendizaje supone aprender las *relaciones* que existen entre estímulos individuales. Por ejemplo, un tipo de aprendizaje perceptivo algo más complejo requiere conexiones entre diferentes áreas de la corteza asociativa. Cuando oímos el maullido de un gato en la oscuridad, podemos imaginar el aspecto del gato y lo que sentiríamos si le tocáramos la piel. Así pues, los circuitos neurales de la corteza auditiva de asociación que reconocen el maullido se conectan de algún modo con los circuitos correspondientes de la corteza visual de asociación y la corteza somatosensitiva de asociación. Estas interconexiones se logran, asimismo, como resultado del aprendizaje.

La percepción de la localización espacial —*aprendizaje espacial*— implica también aprender las relaciones existentes entre diversos estímulos. Por ejemplo, pensemos en lo que tenemos que aprender para familiarizarnos con lo que hay en una habitación. Primero, hemos de aprender a reconocer cada uno de los objetos; además, tenemos que aprender cómo se localizan uno respecto a otro. En consecuencia, cuando nos encontramos en un lugar determinado de la habitación, percibir esos objetos y su localización con respecto a nosotros nos indica exactamente dónde estamos.

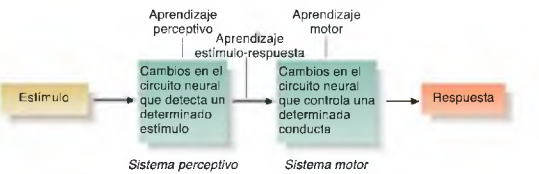


FIGURA 13.3 Esquema de la relación entre el aprendizaje perceptivo, el aprendizaje estímulo-respuesta y el aprendizaje motor

booksmedicos.org

Otros tipos de aprendizaje relacional son incluso más complejos. El *aprendizaje episódico* —recordar secuencias de acontecimientos (episodios) que se han presenciado— conlleva seguir la pista no solo de estímulos individuales, sino también del orden en que suceden. Como se verá en el último apartado de este capítulo, un sistema especial que incluye al hipocampo y a estructuras asociadas parece cumplir las funciones de coordinación que requieren muchos tipos de aprendizaje que van más allá del simple aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

RESUMEN INTERMEDIO

Naturaleza del aprendizaje

El aprendizaje produce cambios en el modo en que percibimos, actuamos, pensamos y sentimos. Lo hace provocando cambios en los circuitos del sistema nervioso que se encargan de la percepción, en los que controlan los movimientos y en las conexiones entre ambos sistemas.

El aprendizaje perceptivo se compone básicamente de cambios en los sistemas perceptivos que nos posibilitan reconocer estímulos, de modo que podamos responder a ellos de manera adecuada. El aprendizaje estímulo-respuesta, de conexiones entre sistemas perceptivos y sistemas motores. Los principales tipos de condicionamiento son el clásico y el instrumental. El condicionamiento clásico ocurre cuando un estímulo neutro se sigue de un estímulo incondicionado (EI), el cual, habitualmente, induce una respuesta incondicionada (RI). Tras este emparejamiento, el estímulo neutro se convierte en un estímulo condicionado (EC): llega a inducir, por sí mismo, la respuesta condicionada (RC).

El condicionamiento instrumental sucede cuando una respuesta se sigue de un estímulo reforzador, tal como lo es el agua para un animal sediento. El estímulo reforzador aumenta la probabilidad de que otros estímulos presentes cuando se realizó la respuesta evoquen dicha respuesta. Ambos tipos de aprendizaje estímulo-respuesta pueden ocurrir como resultado del fortalecimiento de las conexiones sinápticas, tal como describió el principio de Hebb.

El aprendizaje motor, aunque fundamentalmente puede implicar cambios en los circuitos neurales que controlan el movimiento, está regido por estímulos sensitivos; por lo tanto, en realidad es un tipo de aprendizaje estímulo-respuesta. El aprendizaje relacional es el tipo más complejo de aprendizaje, incluye la capacidad de reconocer objetos mediante más de una modalidad sensitiva, de reconocer la localización relativa de los objetos en el entorno y de recordar la secuencia en que han ocurrido los acontecimientos durante un episodio en particular.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

¿Puede imaginar un ejemplo específico de cada una de las categorías del aprendizaje que se han descrito en este apartado? ¿Puede pensar en algunos ejemplos que incluyan más de una categoría?

Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo

Basándose solo en consideraciones teóricas, parecería que el aprendizaje ha de implicar plasticidad sináptica: cambios en la estructura o en la bioquímica de las sinapsis que alteran sus efectos sobre las neuronas postsinápticas. En los últimos años se ha observado un marcado aumento de investigaciones sobre este tema, en gran parte estimuladas por la invención de métodos que permiten a los investigadores observar cambios morfológicos y bioquímicos en estructuras microscópicas: los componentes presinápticos y postsinápticos de las sinapsis.

Inducción de la potenciación a largo plazo

La estimulación eléctrica de circuitos de la formación hipocámpica puede desembocar en cambios sinápticos a largo plazo que parecen figurar entre los responsables del aprendizaje. Lømo (1966) descubrió que la estimulación eléctrica de alta intensidad de los axones que conducen información desde la corteza entorrinal hasta la

booksmedicos.org

circunvolución dentada ocasionaba un aumento a largo plazo en la magnitud de los potenciales excitadores postsinápticos (PEPS) de las neuronas postsinápticas; este aumento ha recibido el nombre de **potenciación a largo plazo (PLP).** (La palabra *potenciación* significa «fortalecer, hacer más potente».)

En primer lugar se revisará la anatomía. La **formación hipocámpica** es una región especializada de la corteza límbica, localizada en el lóbulo temporal. (Su ubicación en el cerebro humano se muestra en la Figura 13.6.) Debido a que está plegada en una dimensión y luego curvada en otra, tiene una forma tridimensional compleja, por lo que es difícil representar su aspecto en un diagrama bidimensional en una hoja de papel. Por suerte, la estructura de la formación hipocámpica es sistemática: una sección de cualquier parte perpendicular a su eje longitudinal de curvatura contiene los mismos circuitos.

En la ***Figura 13.4*** se muestra una sección de la formación hipocámpica en donde se ilustra el procedimiento habitual para producir potenciación a largo plazo. El *input* básico que recibe la formación hipocámpica procede de la corteza entorrinal. Los axones de las neuronas de la corteza entorrinal penetran a través de la *vía perforante* y forman sinapsis con las células granulosas de la *circunvolución dentada*. Se sitúa un electrodo de estimulación en la vía perforante y uno de registro en la circunvolución dentada, cerca de las células granulosas (véase la ***Figura 13.4***). En primer lugar, se administra un único pulso de estimulación eléctrica a la vía perforante y luego se registra la población de PEPS resultante en la circunvolución dentada. La **población de PEPS** es una medida extracelular de los PEPS producidos por las sinapsis de los axones de la vía perforante con las neuronas granulosas de la circunvolución dentada. La amplitud de la primera población de PEPS indica la fuerza de las conexiones sinápticas *antes* de que haya ocurrido la potenciación a largo plazo. Esta puede inducirse estimulando los axones de la vía perforante con una salva de unas 100 descargas de estimulación eléctrica, administradas en pocos segundos. La prueba de que ha ocurrido la potenciación a largo plazo se obtiene administrando periódicamente descargas sueltas a la vía perforante y registrando la respuesta de la circunvolución dentada. Si la respuesta es mayor que antes de la administración de estimulación de alta frecuencia, se ha producido potenciación a largo plazo (véase la ***Figura 13.5***).

La potenciación a largo plazo puede provocarse en otras regiones de la formación hipocámpica y, tal como

potenciación a largo plazo (PLP) Aumento a largo plazo de la excitabilidad de una neurona ante una determinada aferencia sináptica debido a la repetitiva actividad de alta frecuencia de dicha aferencia.

formación hipocámpica Estructura del prosencéfalo situada en el lóbulo temporal que constituye una parte importante del sistema límbico. Incluye el hipocampo en sí (asta de Amón), la circunvolución dentada y el subículo.

población de PEPS Potencial evocado que representa los PEPS de una población de neuronas.

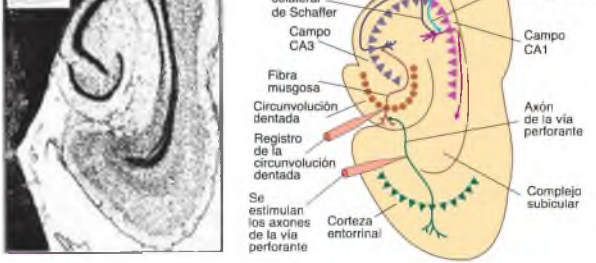


FIGURA 13.4 Formación hipocámpica y potenciación a largo plazo

El diagrama esquemático muestra las conexiones entre los componentes de formación hipocámpica y procedimiento de potenciación a largo plazo.

(Fotografía procedente de Swanson, L. W., Köhler, C., and Björklund, A., in *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 5: Integrated Systems of the CNS, Part I.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

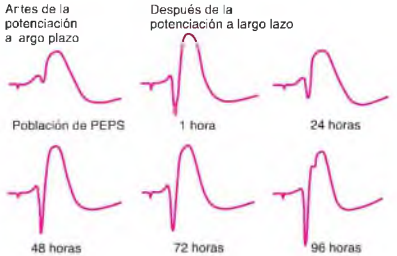


FIGURA 13.5 Potenciación a largo plazo
Registro de una población de PEPS en la circunvolución dentada antes y después de la estimulación eléctrica que originó la potenciación a largo plazo.
(Tomado de Berger, T. W. *Science*, 1984, 224, 627-630. Copyright 1984 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

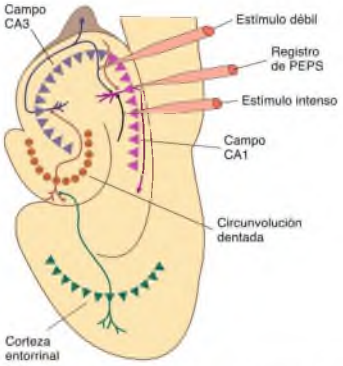


FIGURA 13.6 Potenciación a largo plazo asociativa
Si se aplican al mismo tiempo un estímulo débil y un estímulo intenso, se refuerzan las sinapsis activadas por el estímulo débil.

se verá, en otros lugares del cerebro. El fenómeno puede persistir varios meses (Bliss y Lømo, 1973). Puede producirse, asimismo, en secciones aisladas de la formación hipocámpica, así como en el cerebro de animales vivos, lo que permite a los investigadores estimular neuronas individuales, obtener registros de ellas y analizar los cambios bioquímicos. Se extrae el encéfalo del cráneo, se secciona el complejo hipocámpico y se colocan las secciones en una cubeta que contiene un líquido similar al líquido intersticial, a una temperatura controlada. En condiciones óptimas, la sección se mantiene viva durante varios días.

Muchos experimentos han demostrado que la potenciación a largo plazo en secciones hipocámpicas puede seguir el principio de Hebb. Es decir, cuando las sinapsis débiles y las fuertes de una misma neurona se estimulan aproximadamente al mismo tiempo, la sinapsis débil se fortalece. Este fenómeno se denomina **potenciación a largo plazo asociativa**, puesto que se produce debido a la asociación (en el tiempo) entre la actividad de dos grupos de sinapsis (véase la ***Figura 13.6***).

Papel de los receptores NMDA

La potenciación a largo plazo no asociativa requiere algún tipo de efecto aditivo. Esto es, una serie de pulsos administrados con una alta frecuencia en una sola ráfaga producirá PLP, pero no así la misma cantidad de pulsos administrados con baja frecuencia. (De hecho, como se verá, la estimulación de baja frecuencia puede desembocar en el efecto contrario: *depresión* a largo plazo.) Ahora se sabe el porqué de este fenómeno: un ritmo rápido de estimulación hace que los potenciales excitadores postsinápticos se sumen porque cada uno de los sucesivos PEPS ocurre antes de que se haya extinguido el anterior. Esto significa que la estimulación rápida despolariza la membrana postsináptica mucho más que la lenta (véase la ***Figura 13.7***).

Varios experimentos han demostrado que se da un fortalecimiento sináptico cuando las moléculas del neurotransmisor se unen a receptores postsinápticos localizados en una espina dendrítica que ya está despolarizada. Kelso, Ganong y Brown (1986) encontraron que, si utilizaban microelectrodos para despolarizar artificialmente las neuronas de CA1 y luego estimulaban los axones que formaban sinapsis con ellas, las sinapsis se fortalecían. Sin embargo, si la estimulación de las sinapsis y la despolarización de la neurona ocurrían en momentos diferentes, no se observaba efecto alguno; así pues, los dos acontecimientos tenían que darse juntos (véase la ***Figura 13.8***).

Experimentos como los que se acaban de describir indican que la PLP requiere dos sucesos: activación de las sinapsis y despolarización de la neurona postsináptica. La explicación de este fenómeno, al menos en muchas regiones del cerebro, reside en las características de un tipo muy especial de receptor del glutamato.

potenciación a largo plazo asociativa Potenciación a largo plazo en la que la estimulación concomitante de sinapsis fuertes y débiles que recibe una neurona determinada fortalece las sinapsis más débiles.

booksmedicos.org

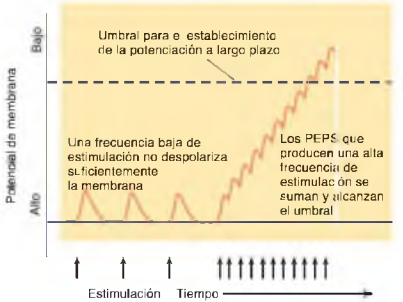


FIGURA 13.7 Papel de la adición en la potenciación a largo plazo

Si los axones se estimulan rápidamente, los PEPS que originan las terminales nerviosas se suman y la membrana postsináptica se despolariza lo suficiente para que ocurra la potenciación a largo plazo. Si los axones se estimulan lentamente, los PEPS no se suman y no se da potenciación a largo plazo.

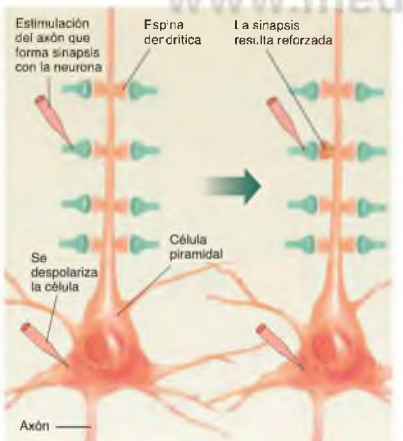


FIGURA 13.8 Potenciación a largo plazo

El reforzamiento sináptico se produce cuando las sinapsis están activas mientras la membrana de la célula postsináptica está despolarizada.

El **receptor NMDA** tiene algunas propiedades poco frecuentes y se encuentra en la formación hipocámpica, especialmente en el campo CA1. Recibe su nombre de la sustancia que lo activa específicamente: *N*-metil-D-aspartato. El receptor NMDA controla un canal iónico de calcio. Este canal habitualmente está bloqueado por un ión magnesio (Mg^{2+}), el cual impide que los iones calcio penetren en la célula incluso cuando el receptor es estimulado por el glutamato. Pero si la membrana postsináptica está despolarizada, el Mg^{2+} es expulsado del canal iónico y éste deja paso libre a los iones Ca^{2+}. Así, estos últimos penetran en la célula a través de canales controlados por receptores NMDA solo cuando el glutamato está presente y la membrana postsináptica está despolarizada. Esto significa que el canal iónico controlado por el receptor NMDA es un canal iónico controlado por neurotransmisor y controlado por voltaje (véase la ***Figura 13.9*** y **Represente el receptor de NMDA en MyPsychLab**).

Los biólogos celulares han descubierto que muchas células se sirven de los iones calcio como segundos mensajeros que activan diversas enzimas y desencadenan procesos bioquímicos. La entrada de iones calcio a través de canales iónicos controlados por receptores NMDA es una etapa esencial de la potenciación a largo plazo (Lynch y cols., 1984). El **AP5** (2-amino-5-fosfonopentanoato), sustancia que bloquea los receptores NMDA, impide que los iones calcio penetren en las espinas dendríticas y, por lo tanto, que se establezca la PLP (Brown y cols., 1989). Estos resultados indican que la activación de los receptores NMDA es necesaria como primera etapa del proceso que establece la PLP: la entrada de iones calcio en las espinas dendríticas.

En el Capítulo 2 se expuso que, aunque en general solo los axones pueden producir potenciales de acción, en realidad también pueden darse en las dendritas de algunos tipos de neuronas piramidales, entre ellas las del campo CA1 de la formación hipocámpica. El umbral de excitación para las **espigas dendríticas** (así se llaman estos potenciales de acción) es bastante elevado: hasta donde se sabe, únicamente ocurren cuando se desencadena un potencial de acción en el axón de la neurona piramidal. La oleada de reflujo de la despolarización a través del soma celular desencadena una espiga dendrítica, y esta se propaga hacia arriba hasta el tronco de la dendrita. Esto significa que siempre que una neurona

receptor NMDA Receptor glutamatérgico ionotrópico especializado que controla un canal de calcio habitualmente bloqueado por iones Mg^{2+}. Está implicado en la potenciación a largo plazo.

AP5 2-amino-5-fosfonopentanoato, fármaco que bloquea los receptores NMDA.

espiga dendrítica Potencial de acción que ocurre en la dendrita de algunos tipos de células piramidales.

booksmedicos.org

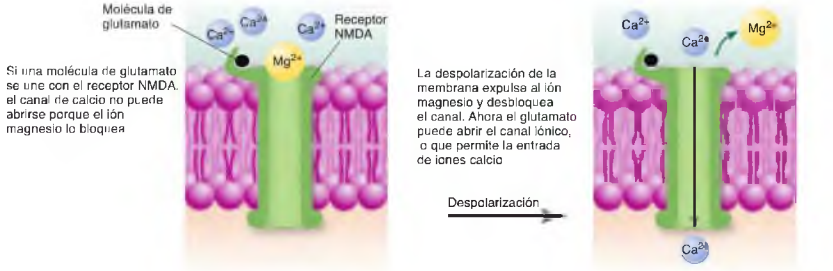


FIGURA 13.9 El receptor NMDA

El receptor NMDA es un canal iónico dependiente de voltaje y dependiente de neurotransmisor. (a) Cuando la membrana postsináptica presenta un potencial de reposo, el Mg^{2+} bloquea el canal iónico impidiendo la entrada de Ca^{2+}. (b) Cuando la membrana está despolarizada, el ión magnesio es desalojado. Así, la adhesión del glutamato a los lugares de unión hace que los canales iónicos se abran, permitiendo que los iones calcio entren en la espiga dendrítica.

piramidal descarga potenciales de acción, todas sus espinas dendríticas se despolarizan durante un corto tiempo.

En un estudio realizado por Magee y Johnston (1997) se demostró que, cuando se dan al mismo tiempo la activación sináptica y una espiga dendrítica, se fortalece la sinapsis activa. Los investigadores inyectaron a células piramidales de CA1 individuales de secciones hipocámpicas *calcium-green 1* un tinte fluorescente que les permitió observar la entrada de calcio a las células. Encontraron que, cuando se activaba cada sinapsis al mismo tiempo que se había desencadenado una espiga dendrítica, se producían «puntos calientes» de calcio cerca de las sinapsis activadas. Y, además, aumentaba la amplitud del potencial excitador postsináptico producido por estas sinapsis activadas. En otras palabras, estas sinapsis se habían reforzado. Para confirmar que se requerían las espigas dendríticas para que ocurriera la potenciación, los investigadores infundieron una pequeña cantidad de TTX (tetrodotoxina) en la base de la dendrita justo antes de desencadenar un potencial de acción. (La tetrodotoxina impidió la formación de espigas dendríticas al bloquear los canales iónicos controlados por voltaje.) En estas condiciones no se produjo potenciación.

Considerando lo que se ha aprendido hasta aquí sobre la PLP asociativa, se puede prever el papel que representan los receptores NMDA en este fenómeno. Si se activan por sí mismas las sinapsis débiles, no sucede nada, puesto que la membrana de la espina dendrítica no se despolariza lo suficiente para que se abran los canales de calcio controlados por los receptores NMDA. (Recuérdese que para que se abran estos canales, primero la membrana postsináptica ha de despolarizarse y desalojar a los iones Mg^{2+} que habitualmente los bloquean.) Sin embargo, si la actividad de las sinapsis fuertes localizadas en alguna otra parte de la neurona postsináptica ha provocado que esta descargue, entonces una espiga dendrítica despolarizará a la membrana postsináptica lo suficiente como para que se expulsen los iones magnesio de los canales de calcio de los receptores NMDA de las espinas dendríticas. Si algunas sinapsis débiles se activan en ese momento, el calcio penetrará en las espinas dendríticas y hará que las sinapsis se refuercen. Así, las propiedades especiales de los receptores NMDA explican no solo la existencia de la potenciación a largo plazo, sino también su naturaleza asociativa (véase la ***Figura 13.10*** y **Represente la PLP asociativa** en **MyPsychLab**).

Mecanismos de plasticidad sináptica

¿A qué se debe el aumento de la fuerza sináptica que ocurre durante la potenciación a largo plazo? Las espinas dendríticas de las células piramidales CA1 contienen dos tipos de receptores de glutamato: los receptores NMDA y los **receptores AMPA.** Las investigaciones indican que el refuerzo de una sinapsis individual se consigue mediante la inserción de receptores AMPA adicionales en la membrana postsináptica de una espina dendrítica (Shi y cols., 1999). Los receptores AMPA controlan los canales de sodio; así, cuando estos son activados por el glutamato, producen PEPS en la membrana

receptor AMPA Receptor glutamatérgico ionotrópico que controla un canal del sodio. Cuando está abierto, produce PEPS.

booksmedicos.org

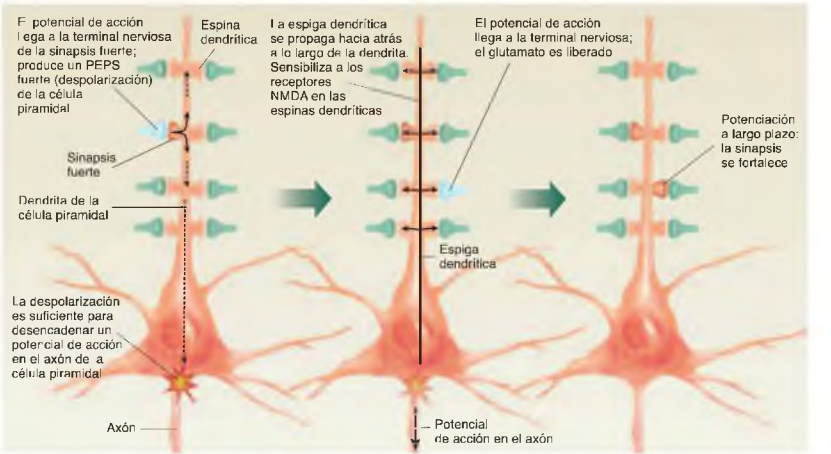


FIGURA 13.10 Potenciación a largo plazo asociativa

Si la actividad de las sinapsis fuertes es suficiente para desencadenar un potencial de acción en la neurona, la espiga dendrítica despolariza la membrana de las espinas dendríticas, sensibilizando así a los receptores NMDA de modo que cualquier sinapsis débil activa en ese momento resulta reforzada.

de la espina dendrítica. Por lo tanto, con mayor cantidad de receptores AMPA, la liberación de glutamato por las terminales nerviosas causa un potencial excitador postsináptico mayor. En otras palabras, las sinapsis se hacen más fuertes.

¿De dónde proceden estos nuevos receptores de AMPA? Makino y Malinow (2009) emplearon un microscopio de barrido láser de dos fotones para observar el movimiento de los receptores de AMPA en las dendritas de neuronas piramidales CA1 en cortes de hipocampo. Encontraron que el establecimiento de la PLP causaba, en primer lugar, un desplazamiento de los receptores de AMPA a las membranas postsinápticas de las espinas dendríticas, desde regiones no sinápticas adyacentes de las propias dendritas. Unos minutos después, los receptores de AMPA fueron transportados desde el interior de la célula al tallo dendrítico, donde sustituyeron a los receptores de AMPA que habían sido insertados en la membrana postsináptica de las espinas (véase la ***Figura 13.11***).

¿Cómo causa la entrada de iones de calcio en las espinas dendríticas que los receptores AMPA se desplacen en la membrana postsináptica? Al parecer, este proceso se inicia con la activación de diversas enzimas, incluyendo a la **CaM-KII** (calcio calmodulina cinasa tipo II), enzima que se halla en las espinas dendríticas. La CaM-KII es una enzima *controlada por calcio* que está inactiva hasta que un ión de calcio se une a ella y la activa. Muchos estudios han demostrado que la CaM-KII desempeña una función esencial en la potenciación a largo plazo. Por ejemplo, Silva y cols. (1992a) descubrieron que no es posible establecer la PLP en el campo CA1 de cortes hipocámpicos obtenidos de ratones con una mutación dirigida del gen responsable de la producción de CaM-KII. Un estudio con microscopio de barrido láser de dos fotones realizado por Shen y Meyer (1999) encontró que, una vez establecida la PLP en un cultivo de neuronas hipocámpicas, las moléculas de CaM-KII se acumulaban en las densidades postsinápticas de las espinas dendríticas. Lledo y cols. (1995) describieron que la inyección directa de CaM-KII activada en células piramidales CA1 fortalecía la transmisión sináptica en dichas células.

Otros dos cambios que acompañan a la PLP son la alteración de la estructura sináptica y la producción de nuevas sinapsis. Muchos estudios han encontrado

CaM-KII Calcio calmodulina cinasa tipo II, una enzima que ha de ser activada por el calcio. Puede jugar un papel en el establecimiento de la potenciación a largo plazo.

booksmedicos.org

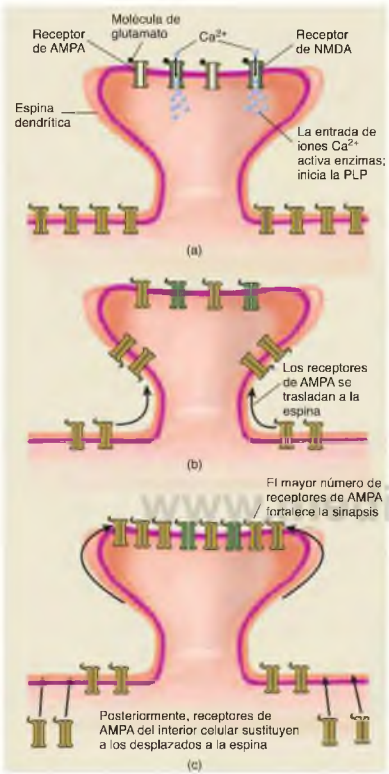


Figura 13.11 Fortalecimiento sináptico

(a) Cuando se cumplen las condiciones de la potenciación a largo plazo, entran iones Ca^{2+} en la espina dendrítica a través de los receptores de NMDA. Los iones calcio activan enzimas en la espina. (b) Las enzimas activadas provocan el traslado de receptores AMPA a la espina. (c) El mayor número de receptores de AMPA en la membrana postsináptica fortalece la sinapsis. (La Figura 13.14 muestra este proceso en detalle.)

que la PLP incluye cambios de la forma y tamaño de las espinas dendríticas. Por ejemplo, Bourne y Harris (2007) sugieren que la PLP causa el aumento de tamaño de las espinas delgadas, convirtiéndose en otras más gruesas, con forma de hongo. La Figura 13.12 muestra la diversidad de formas que pueden adquirir las espinas dendríticas y sus densidades postsinápticas (véase la ***Figura 13.12***). Nägerl y cols. (2007) encontraron que el establecimiento de PLP origina el crecimiento de nuevas espinas dendríticas: después de 15 a 19 horas, las nuevas espinas establecieron conexiones sinápticas con los terminales de los axones cercanos (véase la ***Figura 13.13***).

Los investigadores opinan que la PLP puede implicar también *cambios presinápticos* en sinapsis existentes, como un aumento de la cantidad de glutamato que liberan las terminales nerviosas. Después de todo, los cambios en las sinapsis requieren presumiblemente modificaciones coordinadas de elementos pre- y postsinápticos. Pero ¿cómo puede un proceso que comienza a nivel

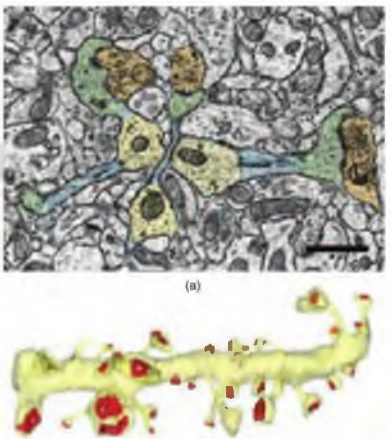


Figura 13.12 Espinas dendríticas de neuronas del campo CA1

Según Bourne y Harris (2007), la potenciación a largo plazo puede convertir las espinas delgadas en espinas con forma de hongo. (a) Microfotografía coloreada: el tronco de las dendritas, en amarillo; cuello de la espina, en azul; cabeza de la espina, en verde, y terminales presinápticos, en naranja. (b) Reconstrucción tridimensional de parte de una dendrita (en amarillo) que muestra la variedad tipo I de tamaño y forma de las densidades postsinápticas (en rojo).

(Tomado de Bourne, J., and Harris, K. M. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17, 381-386. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

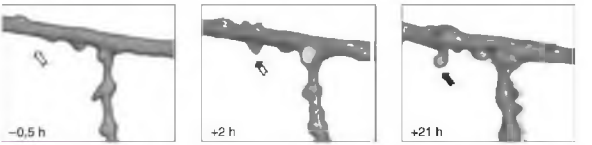


FIGURA 13.13 Crecimiento de espinas dendríticas tras potenciación a largo plazo
Imágenes de microscopia con láser de dos fotones en las que se ve un segmento de una dendrita de una neurona piramidal de CA1 antes y después de la estimulación eléctrica que produjo potenciación a largo plazo. Las cifras de cada recuadro indican el tiempo antes o después de la estimulación.
(Tomado de Nägerl, U. V., Köstinger, G., Anderson, J. C., Martin, K. A. C., and Bonhoeffer, T. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 8149 8156. Reproducido con autorización.)

postsináptico, en las espinas dendríticas, causar cambios presinápticos? Una posible respuesta la aporta el descubrimiento de que una molécula sencilla, el óxido nítrico (NO), puede transmitir mensajes de una célula a otra. Como vimos en el Capítulo 4, el óxido nítrico es un gas soluble que se produce a partir del aminoácido arginina gracias a la acción de una enzima llamada **óxido nítrico sintasa**. Una vez producido, el NO dura tan solo un breve tiempo antes de ser eliminado. Así pues, si fuera producido en las espinas dendríticas de la formación hipocámpica se podría difundir tan solo hasta las terminales nerviosas próximas, donde podría producir cambios relacionados con la inducción de PLP.

Varios experimentos sugieren que, en efecto, el NO puede ser un mensajero retrógrado que participa en la formación de la PLP. (*Retrógrado* significa «que se mueve hacia atrás»; en este contexto se refiere a mensajes enviados desde la espina dendrítica hacia atrás, a las terminales nerviosas.) Endoh, Maiese y Wagner (1994) encontraron que una sintasa del NO activada por el calcio se encuentra en diversas regiones del cerebro, entre las que se incluyen la circunvolución dentada y los campos CA1 y CA3 del hipocampo. Arancio, Kandel y Hawkins (1995) obtuvieron pruebas de que el NO actúa estimulando la producción de GMP cíclico, un segundo mensajero, en los terminales presinápticos. Aunque hay sólidas pruebas de que el NO es una de las señales que utilizan las espinas dendríticas para comunicarse con las terminales nerviosas, la mayoría de los investigadores opinan que las variaciones postsinápticas son más importantes para el establecimiento de la PLP. Además, deben existir otras señales.

Durante varios años después de su descubrimiento, los investigadores creyeron que la PLP implicaba un proceso único, pero después se ha hecho evidente que consta de varias fases. La *PLP inicial (PLP-I)* consiste en el proceso descrito hasta ahora: despolarización de la membrana, liberación de glutamato, activación de los receptores de NMDA, entrada de iones calcio, activación de enzimas como la CaM-KII, y desplazamiento de los receptores de AMPA a la membrana postsináptica. La PLP de *larga duración* —es decir, la que dura más de unas pocas horas— requiere la síntesis de proteínas. Frey y cols. (1988) hallaron que sustancias que bloquean la síntesis de proteínas bloqueaban el establecimiento de la PLP de larga duración en el campo CA1. Si se administraba la sustancia antes, durante o inmediatamente después de que se suministrara una salva prolongada de estimulación, ocurría la PLP, pero desaparecía unas cuantas horas después. Sin embargo, si se administraba la droga 1 hora después de estimular las sinapsis, la potenciación persistía. Al parecer, la síntesis de proteínas no es necesaria para el establecimiento de la PLP-I, pero sí en la consecución de la última fase de la PLP de larga duración, que se produce, por lo general, en la hora siguiente al establecimiento de la PLP-I.

¿Qué proteína (o proteínas) sería necesaria para el establecimiento de la PLP-LD? Durante algunos años, los investigadores se dieron cuenta de que en este proceso interviene una enzima especial, la PKM-ζ. (Ese símbolo tan raro es la letra zeta minúscula griega. Aquí está impresa para que pueda reconocerla si la encuentra en artículos académicos, pero de ahora en adelante denominaré a la enzima PKM-zeta.) Las investigaciones de los últimos años han empezado a aclarar la naturaleza concreta de su participación.

Respire hondo, lo que sigue es una historia bastante larga. Cada uno de los pasos es sencillo, pero hay muchos (Yan y cols., 2008; Migues y cols., 2010; Sacktor, 2010; Westmark y cols., 2010; Westmark, 2011). El gen responsable de la producción de PKM-zeta siempre está activo, transcribiendo el ADN del gen en ARN mensajero, que se transporta a las proximidades de las espinas dendríticas. Una enzima llamada *Pin1* inhibe la

▷ **óxido nítrico sintasa** Enzima responsable de la producción de óxido nítrico.

booksmedicos.org

traducción del ARNm de PKM-zeta en la proteína correspondiente. Como la vida del ARN mensajero es limitada, solo se acumula una cantidad determinada de este ARNm (véase la ***Figura 13.14a***). Ahora bien, supongamos que se cumplen las condiciones necesarias para la PLP: se despolariza la espina dendrítica y la terminal nerviosa libera glutamato. Los receptores de NMDA se abren y entran iones calcio en la espina dendrítica. Como acabamos de ver, la entrada de iones calcio activa varias enzimas, CAM-KII incluida. Las enzimas activadas se unen con Pin1 y la inactivan, lo que permite que tenga lugar la síntesis de PKM-zeta. Esta enzima, actuando sobre una proteína *reguladora del tráfico* denominada *NSF,* traslada lateralmente los receptores de AMPA desde el tallo dendrítico a la membrana postsináptica de la espina dendrítica. La adición de receptores de AMPA produce el primer estadio, la LTP-I (véase la ***Figura 13.14b***).

La PKM-zeta ejerce otros efectos aparte de estimular el transporte de receptores de AMPA a la membrana postsináptica. También pone en marcha un bucle de retroalimentación positiva. Se une a Pin1 y la inactiva, lo que garantiza la continuidad de su propia síntesis. La CaM-KII y las otras enzimas, que inactivaron inicialmente la Pin1 y posibilitaron el proceso de PLP-I, ya no son necesarias. La síntesis automantenida de PKM-zeta hace posible la PLP de larga duración (véase la ***Figura 13.14c***).

Recapitulemos; la PLP-I supone: 1) entrada de iones calcio; 2) activación de CaM-KII y otras enzimas activadas por calcio; 3) inactivación de Pin1: 4) síntesis de PKM-zeta a partir de su ARNm, y 5) con la cooperación de NSF, traslado de los receptores de AMPA a la membrana postsináptica. La conversión de la PLP-I en PLP-LD se produce gracias a otro efecto de PKM-zeta: la suspensión continua de Pin1, permitiendo la síntesis de nuevas moléculas de PKM-zeta a medida que las antiguas se van destruyendo. Recuerde, el gen de PKM-zeta siempre está activo, produciendo ARNm en el núcleo celular (observe de nuevo la ***Figura 13.14***).

¿Por qué he dedicado tantas líneas a la PKM-zeta? Durante muchos años, los neurocientíficos han intentado entender qué mecanismos de nuestro encéfalo hacen posible que nuestros recuerdos duren tanto, muchas décadas, siendo animales de larga vida. Como veremos, actualmente está claro que la PLP-LD constituye la base de algunas formas de memoria muy importantes, lo que significa que tenemos que conocer qué hace perdurar tanto a la PLP-LD.

La PKM-zeta es un factor a la vez necesario y suficiente para la PLP-LD. La perfusión de PKM-zeta en células piramidales CA1 produce PLP-LD incluso sin la estimulación de los receptores de NMDA o la entrada de iones calcio, y la perfusión de *ZIP,* un compuesto que bloquea

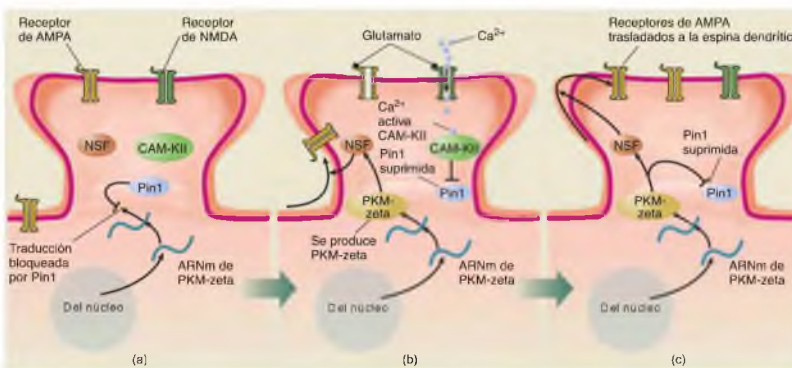


FIGURA 13.14 Función de la PKM-zeta en la potenciación a largo plazo de larga duración

(a) El ARN mensajero de PKM-zeta se está transcribiendo constantemente a partir de ADN en el núcleo, y se transporta a las espinas dendríticas. Sin embargo, la acción de la enzima Pin´ bloquea la traducción del ARNm en la proteína PKM-zeta. (b) Cuando se cumplen las condiciones de la PLP, entran iones Ca^{2+} a la espina y activan varias enzimas, CAM-KII incluida. Entonces, esta enzima anula la acción de Pin1, lo que permite que el ARNm de PKM-zeta dirija la producción de la proteína PKM-zeta, que a su vez activa la enzima NSF. La NSF activada causa el traslado de receptores de AMPA a la espina dendrítica, como muestra la Figura 13.11. (c) La PKM-zeta no solo activa a NSF, también suprime la Pin´ y así asegura que se sigan produciendo moléculas de la proteína PKM-zeta.

booksmedicos.org

la PKM-zeta, anula la PLP-LD y algunos tipos (no todos) de memoria a largo plazo en muchas partes del encéfalo (Sáktor, 2011). Westmark y cols. (2010) prepararon ratones con una mutación dirigida del gen de Pin1, lo que resultó en un aumento de la síntesis de PKM-zeta en dendritas hipocámpicas. (Recuerde, la Pin1 inhibe normalmente la actividad de PKM-zeta.) Los investigadores descubrieron que la estimulación eléctrica de alta frecuencia de cortes de hipocampo procedentes de estos ratones establecía una PLP-I normal, pero la PLP-LD estaba significativamente aumentada.

En otros apartados del capítulo se aborda de nuevo la función de la PLP en la memoria, incluida la contribución de PKM-zeta.

Depresión a largo plazo

Ya se ha mencionado anteriormente que la estimulación de baja frecuencia de las aferencias sinápticas a una célula puede *disminuir* en lugar de aumentar la fuerza de sus sinapsis. Este fenómeno, llamado **depresión a largo plazo (DLP),** también tiene una función en el aprendizaje. Según parece, los circuitos neurales que contienen recuerdos se establecen fortaleciendo ciertas sinapsis y debilitando otras. Dudek y Bear (1992) estimularon los axones colaterales de Schaffer aferentes a las neuronas de CA1 en secciones hipocámpicas con 900 pulsos de corriente eléctrica, administrada con una frecuencia de 1 a 50 Hz, y hallaron que las frecuencias por encima de 10 Hz ocasionaban potenciación a largo plazo, mientras que las frecuencias por debajo de 10 Hz inducían depresión a largo plazo. Ambos efectos resultaban bloqueados cuando se aplicaba AP5, un bloqueante del receptor NMDA; por lo tanto, ambos efectos requieren la activación de este tipo de receptores (véase la ***Figura 13.15***).

Diversos estudios han demostrado la existencia de depresión *asociativa* a largo plazo, que se produce cuando las aferencias sinápticas se activan al mismo tiempo que la membrana postsináptica está, o bien débilmente despolarizada, o bien hiperpolarizada (Debanne, Gähwiler y Thompson, 1994; Thiels y cols., 1996).

Como hemos visto, la forma más habitualmente estudiada de potenciación a largo plazo implica un aumento de la cantidad de receptores AMPA en la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. La depresión a largo plazo, al parecer, implica lo opuesto: una *disminución* de la cantidad de receptores AMPA en esas espinas (Caroll y cols., 1999). Y, del mismo modo que los receptores AMPA se insertan en las espinas dendríticas durante la PLP, son retirados de las espinas en vesículas durante la DLP (Lüscher y cols., 1999).

En el campo CA1, la depresión a largo plazo, al igual que la potenciación a largo plazo, implica la activación de receptores NMDA, y el AP5 bloquea su establecimiento.

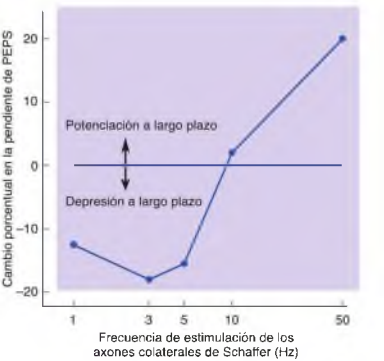


FIGURA 13.15 Potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo

El gráfico muestra los cambios de sensibilidad de las sinapsis entre los axones colaterales de Schaffer con las células piramidales de CA1 después de la estimulación eléctrica con diversas frecuencias.

(Basado en datos de Dudek, 1992.)

¿Cómo puede la activación de un mismo receptor producir efectos opuestos? Lisman (1989) sugirió una respuesta, defendiendo que la estimulación de baja frecuencia, sostenida, de las sinapsis de las células piramidales de esta región que produce DLP produciría un aumento, modesto pero prolongado, del Ca^{2+} intracelular; mientras que la estimulación intensa de alta frecuencia que produce DLP provocaría un aumento mucho mayor de Ca^{+2}. Quizá, un aumento mayor o menor de iones calcio intracelular activa diferentes mecanismos.

Los datos a favor de esta hipótesis proceden de un estudio realizado por Liu y cols. (2004). Los receptores NMDA presentan, al menos, dos formas. Una de ellas contiene un tipo de subunidad y la otra contiene otro tipo diferente. Liu y sus colaboradores encontraron que una sustancia que bloquea un tipo de receptor NMDA impedía la PLP, y que una sustancia que bloquea el otro tipo de receptor NMDA impedía la DLP. Los receptores que producen PLP permiten un flujo hacia el interior de la célula de grandes cantidades de Ca^{+2} si se les estimula repetidamente durante un corto periodo de

depresión a largo plazo (DLP) Disminución a largo plazo de la excitabilidad de una neurona a una aferencia sináptica determinada debido a la estimulación de la terminal nerviosa mientras la membrana postsináptica está hiperpolarizada o solo ligeramente despolarizada.

booksmedicos.org

tiempo. Por el contrario, los receptores que producen DLP permiten que entre en la célula menos cantidad de calcio, pero, si se les estimula lentamente durante largo tiempo, permiten que se produzca un aumento, modesto pero prolongado, del calcio intracelular.

Otras formas de potenciación a largo plazo

La potenciación a largo plazo se descubrió en la formación hipocámpica y se ha estudiado más en esta región que en otras, pero también ocurre en otras partes del cerebro. Más adelante en este capítulo revisaremos el papel de la PLP en tipos particulares de aprendizaje. En algunas de estas regiones, no en todas, la PLP es iniciada por la estimulación de los receptores NMDA. Por ejemplo, en la formación hipocámpica, la concentración más alta de receptores NMDA se encuentra en el campo CA1 y en la circunvolución dentada. Sin embargo, se encuentran muy pocos receptores NMDA en la región del campo CA3 que recibe *input* de fibras musgosas de la circunvolución dentada (Monaghan y Cotman, 1985). La estimulación de alta frecuencia de las fibras musgosas produce una PLP que decae gradualmente a lo largo de un periodo de varias horas (Staubli, Larson y Linch, 1990). El AP5, sustancia que bloquea los receptores NMDA e impide el establecimiento de PLP en las neuronas del campo CA1, no tiene efectos sobre la PLP en el campo CA3. Todavía no se sabe cuál es el mecanismo responsable de la potenciación a largo plazo en el campo CA3. Además, la potenciación a largo plazo en el campo CA3 al parecer implica solo cambios sinápticos: no se observan alteraciones de la estructura de las espinas dendríticas después de que haya tenido lugar la PLP (Reid y cols., 2004).

RESUMEN INTERMEDIO

Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo

El estudio de la potenciación a largo plazo en la formación hipocámpica ha sugerido que existe un mecanismo que podría ser responsable de, al menos, algunos de los cambios sinápticos que ocurren durante el aprendizaje. Un circuito de neuronas se extiende desde la corteza entorrinal a través de la formación hipocámpica. La estimulación de alta frecuencia de los axones de este circuito fortalece las sinapsis: induce un aumento del tamaño de los PPPS de las espinas dendríticas de las neuronas postsinápticas. También puede darse potenciación a largo plazo asociativa, proceso por el cual las sinapsis débiles son fortalecidas por la acción de las fuertes. De hecho, lo único que se necesita para que ocurra la PLP es que la membrana postsináptica esté despolarizada al mismo tiempo que las sinapsis están activas.

En el campo CA1, en la circunvolución dentada y en otras varias regiones del cerebro, los receptores NMDA juegan un papel especial en la PLP. Estos receptores, sensibles al glutamato, controlan los canales de calcio, pero solo pueden abrirlos si la membrana ya está despolarizada. Así, la acción conjunta de la despolarización de la membrana (p. ej., por una espiga dendrítica producida por la actividad de las sinapsis fuertes) y la activación de un receptor NMDA produce la entrada de iones calcio. El aumento de calcio activa diversas enzimas controladas por calcio, que desencadenan el traslado de los receptores de AMPA a la membrana de la espina dendrítica, hecho que aumenta la potencia de su respuesta al glutamato liberado por las terminales nerviosas. Este cambio se acompaña de modificaciones estructurales de la forma de la espina dendrítica y del crecimiento de nuevas espinas, que establecen nuevas sinapsis. La PLP puede implicar asimismo cambios presinápticos, mediante la activación de la NO sintasa, una enzima que se encarga de la producción de óxido nítrico. Este gas soluble puede difundirse a los terminales cercanos, donde facilita la liberación de glutamato. La potenciación a largo plazo duradera requiere la síntesis de proteínas. El ARNm del gen que codifica la enzima PKM-zeta se produce continuamente en el núcleo y se transporta a las espinas dendríticas, donde su traducción está bloqueada por la acción de otra enzima, Pin1. Cuando se cumplen las condiciones para que tenga lugar la PLP, la entrada de iones calcio activa varias enzimas, CaM-KII incluida. Estas enzimas inactivan la Pin1, lo que permite la síntesis de PKM-zeta. Esta enzima provoca que los receptores de AMPA sigan trasladándose a la membrana, y también inhibe la Pin1, efecto que mantiene la producción de PKM-zeta.

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

La depresión a largo plazo ocurre cuando una sinapsis es activada en el momento en que la membrana postsináptica está hiperpolarizada o solo ligeramente despolarizada. En el campo CA1, la PLP y la DLP se establecen mediante formas algo diferentes de receptores NMDA. Si la PLP y la DLP únicamente ocurrieran en la formación hipocámpica, su descubrimiento seguiría siendo un hallazgo interesante, pero el hecho de que también se produzcan en muchas otras regiones del cerebro sugiere que juegan un importante papel en muchos tipos de aprendizaje.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

El cerebro es el órgano más complejo del cuerpo y también es el más maleable. Cada experiencia deja al menos una pequeña huella, en forma de sinapsis modificadas. Cuando decimos algo a alguien o nos relacionamos con alguien de modo que la otra persona recordará, estamos (literalmente) modificando conexiones neuronales en el cerebro de esa persona. ¿Cuántas sinapsis cambian cada día? ¿Qué evita que memorias particulares sean confusas?

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje nos permite adaptarnos a nuestro entorno y responder a los cambios que se dan en él. En particular, nos dota de la capacidad de realizar la conducta apropiada en la situación apropiada. Las situaciones pueden ser tan sencillas como oír una sirena o tan complejas como la interacción social de un grupo de personas. La primera parte del aprendizaje implica aprender a percibir estímulos determinados.

El aprendizaje perceptivo entraña aprender *acerca de* las cosas, no *qué hacer* cuando se presentan. (Aprender qué hacer es un tema que se examinará en los apartados siguientes de este capítulo.) El aprendizaje perceptivo puede implicar aprender a reconocer estímulos absolutamente nuevos o a reconocer cambios o variaciones en estímulos conocidos. Por ejemplo, si un amigo se cambia de peinado o cambia sus gafas por lentes de contacto, nuestra memoria visual de esa persona cambia. También aprendemos que determinados estímulos se hallan en determinados lugares o contextos o cuando se dan otros estímulos. Incluso podemos aprender y recordar *episodios* concretos: secuencias de acontecimientos que ocurren en un momento y lugar determinados. Los tipos más complejos de aprendizaje perceptivo se estudiarán en el último apartado de este capítulo, que se dedica al aprendizaje relacional.

Aprender a reconocer estímulos

En los mamíferos con un encéfalo grande y complejo, el reconocimiento visual de los objetos se efectúa mediante circuitos neuronales de la corteza visual asociativa. El aprendizaje visual puede darse muy rápidamente y la cantidad de elementos que pueden recordarse es enorme. De hecho, Standing (1973) mostró 10.000 diapositivas en color a un grupo de personas, encontrando que los sujetos eran capaces de reconocer la mayoría de ellas transcurridas varias semanas. Otros primates pueden recordar elementos que solo han visto durante unos cuantos segundos, y tal experiencia cambia la respuesta de neuronas de la corteza visual de asociación (Rolls, 1995).

Como se vio en el Capítulo 6, la corteza visual primaria recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo y, tras el primer nivel de análisis, la información se envía a la corteza extraestriada, que rodea a la corteza visual primaria (corteza estriada). Después de analizar las características particulares de una escena visual, como forma, color y movimiento, las regiones específicas de la corteza extraestriada envían el resultado de su análisis al siguiente nivel de la corteza visual de asociación, que se divide en dos vías. La *vía ventral*, implicada en el reconocimiento de los objetos, continúa su recorrido por la zona ventral de la corteza temporal inferior, mientras que la *vía dorsal*, implicada en la percepción de la localización de los objetos, continúa su recorrido por la zona dorsal de la corteza parietal posterior. La mayoría de los investigadores coinciden en que la vía ventral se encarga de reconocer *qué* es el objeto percibido visualmente, mientras que la vía dorsal se encarga de reconocer *dónde* aparece dicho objeto (véase la ***Figura 13.16***).

Muchos estudios han demostrado que las lesiones que dañan la corteza temporal inferior —parte de la vía ventral— alteran la capacidad de discriminar entre estímulos visuales. Estas lesiones deterioran la capacidad de percibir (y, por lo tanto, de aprender a reconocer) tipos particulares de información visual. Como vimos en el Capítulo 6, las personas con lesiones en la corteza temporal inferior pueden tener una visión excelente, pero no pueden reconocer objetos familiares y cotidianos, como tijeras, alfileres o bombillas, ni los rostros de familiares y amigos.

El aprendizaje perceptivo implica claramente cambios en las conexiones sinápticas de la corteza de asociación visual que establecen nuevos circuitos neurales —cambios como los descritos en el apartado anterior de

booksmedicos.org

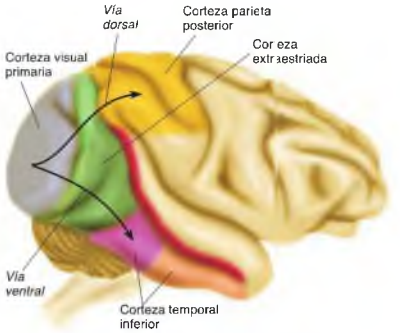


FIGURA 13.16 Principales divisiones de la corteza visual del macaco de la India

Las flechas rojas indican la dirección principal del flujo de información en la vía dorsal y la vía ventral.

este capítulo—. Más tarde, cuando se ve otra vez el mismo estímulo y se transmite a la corteza la misma pauta de actividad, dichos circuitos se vuelven a activar. Esa actividad es la base del reconocimiento del estímulo —la «lectura» de la memoria visual, por así decirlo—. Por ejemplo, Yang y Maunsell (2004) entrenaron a monos en la detección de pequeñas diferencias en estímulos visuales cuyas imágenes se proyectaban en una región específica de la retina. Después de terminar el entrenamiento, los monos pudieron detectar diferencias mucho menores que las que podían detectar cuando lo comenzaron. Sin embargo, no pudieron detectar dichas diferencias cuando los patrones se proyectaban a otras regiones de la retina. Los registros de neuronas individuales de la corteza visual de asociación mostraron que las propiedades de respuesta de las neuronas que recibieron información de la región «entrenada» de la retina —pero no de otras regiones— se habían hecho sensibles a pequeñas diferencias de los estímulos. Está claro que los circuitos neurales de dicha región habían sido modificados por el entrenamiento.

Revisemos algunos datos procedentes de estudios con seres humanos a favor de la hipótesis de que la activación de circuitos neurales de la corteza sensitiva de asociación establece la «lectura» de la memoria perceptiva. Hace muchos años, Penfield y Perot (1963) descubrieron que, al estimular la corteza visual y auditiva de asociación cuando se estaba realizando a los pacientes cirugía de la epilepsia, estos relataban recuerdos de imágenes o sonidos —por ejemplo, imágenes de una calle conocida o el sonido de la voz de su madre—. (Recordará del caso en el inicio del Capítulo 3 que la cirugía de la epilepsia se realiza bajo anestesia local, de modo que los cirujanos pueden comprobar el efecto de la estimulación cerebral en las funciones cognitivas de los pacientes.)

Las lesiones de las regiones del cerebro que participan en la percepción visual no solo perjudican la capacidad de reconocer estímulos visuales, sino que también alteran las memorias de la persona de las características visuales de estímulos conocidos. Por ejemplo, Vandenbulcke y cols. (2006) encontraron que el paciente J. A., que había sufrido una lesión en la circunvolución fusiforme derecha, tenía un bajo rendimiento en tareas que requerían dibujar o describir las características visuales de diversos animales, frutas, hortalizas, herramientas, vehículos o muebles. Sus otras capacidades cognitivas, incluida la de describir características no visuales de los objetos, eran normales. Además, en un estudio con RMf se encontró que, cuando se pidió a sujetos normales de control que realizaran las tareas visuales que J. A. había realizado mal, se observaba activación de la región cerebral correspondiente a la zona lesionada del cerebro de J. A.

Kourtzi y Kanwisher (2000) encontraron que tipos específicos de información visual pueden activar regiones muy específicas de la corteza visual de asociación. Tal como se vio en el Capítulo 6, una región de la corteza visual asociativa, TM/TSM, desempeña un papel fundamental en la percepción del movimiento. Los investigadores enseñaron a sujetos fotografías que implicaban movimiento —por ejemplo, un atleta preparado para lanzar un disco— y observaron que imágenes como esas, pero no imágenes de personas en reposo, activaban el área TM/TSM. Obviamente, las fotografías no se movieron, pero es de suponer que los recuerdos de los sujetos contenían información sobre movimientos que habían visto antes (véase la ***Figura 13.17***).

En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Goldberg, Perfetti y Schneider (2006), se les plantearon a los sujetos cuestiones que implicaban información visual, auditiva, táctil y gustativa. Los investigadores encontraron que el hecho de responder a las preguntas activaba las regiones de la corteza de asociación implicadas en la percepción de la información sensitiva pertinente. Por ejemplo, preguntas relativas al sabor activaban la corteza gustativa, preguntas relativas a información táctil activaban la corteza somatosensitiva, y preguntas sobre información visual y auditiva activaban la corteza visual y auditiva de asociación.

Memoria perceptiva a corto plazo

Hasta ahora, todos los estudios aquí mencionados implican reconocimiento de estímulos, ya sea de un objeto determinado o de su localización. A menudo, todo lo que se necesita es reconocer: se ve un estímulo e

booksmedicos.org

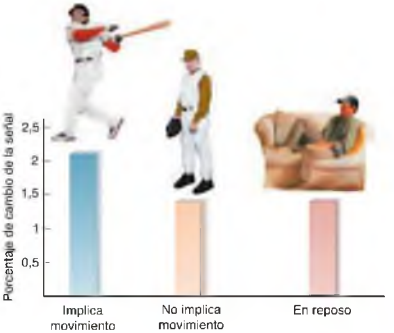


FIGURA 13.17 Prueba de recuperación de memoria visual del movimiento

Las barras representan el nivel de activación, determinado con RMf, de TM/TSM, región de la corteza visual que responde al movimiento. Los sujetos miraron fotografías de escenas estáticas o escenas que implicaban movimiento, similares a las que aquí se muestran.

(Basado en datos de Kourtzi and Kanwisher, 2000.)

inmediatamente se da la respuesta apropiada. Pero, a veces, la situación requiere aplazar esta respuesta, incluso hasta que el estímulo ya no puede verse. Por ejemplo, supongamos que hemos conducido hasta un gran aparcamiento y, dado que deberemos cargar muchos paquetes, nos gustaría aparcar lo más cerca posible de la entrada de la tienda que está justo enfrente de nosotros. Miramos a la izquierda y vemos una plaza a unos 30 metros. Después miramos a la derecha y vemos otra plaza libre a unos 15 metros. Comparamos mentalmente las distancias y giramos a la derecha. Ya que no podemos mirar al mismo tiempo a ambos lados, tenemos que comparar la distancia a la segunda plaza con nuestro recuerdo de la distancia a la primera. Dicho de otro modo, hemos tenido que comparar una percepción con un recuerdo a corto plazo de algo que acabamos de percibir. Una **memoria a corto plazo** es un recuerdo que dura poco tiempo —por lo general, unos cuantos segundos— de un estímulo o un acontecimiento.

Como se acaba de explicar, *aprender* a reconocer un estímulo conlleva que se den cambios sinápticos en las regiones correspondientes de la corteza sensitiva asociativa, las cuales establecen nuevos circuitos neuronales. El *reconocimiento* de un estímulo tiene lugar cuando las aferencias sensitivas activan esta serie de circuitos neurales. La memoria a corto plazo de un estímulo implica la actividad de estos circuitos —o de otros circuitos que son activados por ellos—, actividad que continúa incluso después de que el estímulo desaparezca. Por ejemplo, *aprender* a reconocer la cara de un amigo produce cambios en la fuerza sináptica de los circuitos neurales de la región facial fusiforme de la corteza visual de asociación, *reconocer* que está presente implica la activación de los circuitos que se han establecido debido a dichos cambios y *recordar* que está todavía en la habitación aun cuando miremos a otra parte implica la actividad mantenida de estos circuitos (o de circuitos relacionados).

Estudios de neuroimagen funcional han comprobado que retener tipos específicos de memorias visuales a corto plazo implica la activación de regiones específicas de la corteza visual de asociación que vimos en el Capítulo 6. Una región de la vía ventral, el *área facial fusiforme*, interviene en el reconocimiento de rostros; y otra región, el *área de lugar parahipocámpica*, participa en el reconocimiento de lugares. En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Ranganath, DeGutis y D'Esposito (2004), se encontraron pruebas de que la memoria a corto plazo de rostros y lugares específicos se asociaba con actividad neural en dos regiones diferentes de la vía ventral de la corteza visual de asociación. Los investigadores entrenaron a los sujetos en una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, la cual requería que recordaran lugares y rostros durante un corto periodo de tiempo. En una **tarea de emparejamiento demorado con la muestra,** se le presenta a un sujeto un estímulo (la muestra) y después de un intervalo temporal (demora), durante el cual el estímulo desaparece, el sujeto ha de indicar cuál de las diversas alternativas es igual que la de la muestra. Ranganath y sus colaboradores encontraron que los recuerdos a corto plazo de los rostros activaban el área facial fusiforme, mientras que los recuerdos a corto plazo de los lugares activaban el área de lugar parahipocámpica.

Como se mencionó en el Capítulo 6, la estimulación magnética transcraneal (EMT) de la corteza visual de asociación interfiere en la percepción visual. La EMT induce una débil corriente eléctrica en el cerebro que altera la actividad neural, interfiriendo así las funciones normales de la región estimulada. Oliveri y cols. (2001) enseñaron a unos sujetos una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, la cual requería que recordaran, o bien figuras abstractas, o bien la localización de un cuadrado blanco en una pantalla de vídeo. En algunos ensayos, los investigadores aplicaron EMT en la corteza asociativa correspondiente a la vía ventral o a la vía dorsal durante el periodo de demora, después de que el

memoria a corto plazo Recuerdo de un estímulo o un acontecimiento que perdura un corto periodo de tiempo.

tarea de emparejamiento demorado con la muestra Tarea que requiere que el sujeto indique cuál de varios estímulos es el que acaba de percibir.

booksmedicos.org

estímulo de muestra se hubiera retirado. Hallaron que, tal como se esperaba, la estimulación de la vía ventral interfería la memoria a corto plazo de configuraciones visuales, mientras que la estimulación de la vía dorsal alteraba la memoria a corto plazo de la localización.

Aunque los circuitos neurales que permiten aprender a reconocer estímulos específicos al parecer residen en la corteza visual de asociación, la memoria perceptiva a corto plazo implica también a otras regiones cerebrales, especialmente la corteza prefrontal. Miyashita (2004) sugiere que la función de la corteza prefrontal en la memoria a corto plazo es «manejar y organizar la información que ha-de-ser-recordada, elaborar estrategias para recuperarla y también supervisar el resultado» de esos procesos.

Baier y cols. (2010) señalan que recordar con éxito información recientemente presentada en la memoria a corto plazo supone dos procesos: desechar la información irrelevante y mantener la relevante. Los investigadores plantearon a pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular actividades de memoria a corto plazo que exigían que ignoraran información irrelevante y superflua, o bien ponían a prueba su capacidad de mantener varias piezas de información a la vez en la mente. Encontraron que los pacientes con lesiones de los núcleos basales izquierdos tenían dificultades para desechar información irrelevante, y aquellos con lesiones de la corteza prefrontal derecha presentaban problemas a la hora de retener más de unas pocas piezas de información en la memoria a corto plazo.

Un estudio de neuroimagen realizado por Karlsgodt y cols. (2010) investigó la contribución de los factores genéticos en la estructura encefálica y la capacidad de memoria a corto plazo. Descubrieron que el tamaño del fascículo longitudinal superior, medido mediante RM de tensor de difusión, y el rendimiento en una prueba de memoria espacial a corto plazo estaban significativamente influidos por los mismos factores genéticos. Este haz de fibras es una conexión importante entre los lóbulos frontal y parietal, lo que indica que la comunicación entre estas dos regiones cerebrales participa en la memoria espacial a corto plazo. (Recordará del Capítulo 6 que el lóbulo parietal está implicado en la vía del «dónde» del sistema visual.)

RESUMEN INTERMEDIO

www.medilibros.com

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje perceptivo ocurre como resultado de cambios en las conexiones sinápticas en el interior de la corteza sensitiva de asociación. Las lesiones de la corteza temporal inferior —el nivel superior de la vía ventral de la corteza visual de asociación— alteran el aprendizaje perceptivo visual. Estudios de neuroimagen funcional realizados con seres humanos han demostrado que la recuperación de recuerdos de imágenes, sonidos, movimientos o localizaciones espaciales activan las regiones correspondientes de la corteza de asociación sensitiva.

La memoria perceptiva a corto plazo implica la actividad mantenida de neuronas de la corteza sensitiva de asociación. En estudios de neuroimagen funcional se ha comprobado que la retención de tipos específicos de memoria visual a corto plazo implica la actividad de regiones específicas de la corteza visual de asociación. La estimulación magnética transcraneal de diversas regiones de la corteza sensitiva de asociación humana altera los recuerdos perceptivos a corto plazo. La corteza prefrontal también participa en el procesamiento de la memoria a corto plazo. Esta región codifica la información relacionada con los estímulos que han de recordarse y está implicada en el manejo y organización de la información en la memoria a corto plazo. La retención eficaz de información en la memoria a corto plazo supone desechar información irrelevante, en lo que participan los núcleos basales izquierdos, y mantener la información relevante, actividad en la que está implicada la corteza prefrontal derecha.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. ¿Cuántas memorias perceptivas se mantienen en nuestro cerebro? ¿Cuántas imágenes, sonidos y olores podemos reconocer, y cuántos objetos y superficies podemos identificar por el tacto? ¿Existe algún modo de que podamos estimar estas cantidades?
2. ¿Puede pensar en las ocasiones en las que vio algo que necesitaba recordar y lo hizo considerando la respuesta que tendría que dar, más que la imagen del estímulo que acababa de percibir?

booksmedicos.org

Condicionamiento clásico

Los neurocientíficos han estudiado las bases anatómicas y fisiológicas del condicionamiento clásico sirviéndose de muchos modelos, como el reflejo de retirada del manto en *Aplysia* (un invertebrado marino), o el reflejo palpebral del conejo (Carew, 1989; Lavond, Kim y Thompson, 1993). Se ha escogido un modelo sencillo del condicionamiento clásico en mamíferos —la respuesta emocional condicionada— para ilustrar los resultados de tales investigaciones.

La amígdala forma parte de un importante sistema implicado en un tipo particular de aprendizaje estímulo-respuesta: las respuestas emocionales condicionadas clásicamente. Un estímulo aversivo, como puede ser una descarga eléctrica dolorosa en la pata, produce una serie de respuestas comportamentales, neurovegetativas y hormonales: paralización, aumento de la presión arterial, secreción de hormonas del estrés suprarrenales, etc. Una respuesta emocional condicionada clásicamente se establece emparejando un estímulo neutro (como puede ser un tono de una frecuencia específica) con un estímulo aversivo (como una breve descarga en la pata). Como vimos en el Capítulo 11, después de que estos estímulos se emparejen, el tono se convierte en un EC: cuando se presenta solo, provoca el mismo tipo de respuestas que el EI.

Debido a que una respuesta emocional condicionada puede ocurrir sin que participe la corteza auditiva, limitaremos la exposición a los componentes subcorticales de este proceso. La información sobre el EC (el tono) llega al núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo también recibe información del EI (la descarga en la pata), procedente del sistema somatosensitivo. Por lo tanto, estas dos fuentes de información convergen en el núcleo lateral, lo cual significa que los cambios sinápticos responsables del aprendizaje pueden tener lugar en esta zona.

En la Figura 13.18 se representa un circuito neural hipotético. En el núcleo lateral de la amígdala hay células piramidales cuyos axones proyectan al núcleo central. Las terminales nerviosas de neuronas que transmiten información auditiva y somatosensitiva al núcleo lateral establecen sinapsis con espinas dendríticas de estas células piramidales. Cuando una rata se enfrenta a un estímulo doloroso, se activan las sinapsis fuertes del núcleo lateral; como resultado, las neuronas piramidales de dicho núcleo comienzan a descargar, lo que activa a neuronas del núcleo central, evocando una respuesta emocional no aprendida (incondicionada). Si el estímulo doloroso se empareja con un tono, las sinapsis débiles de la amígdala lateral resultan reforzadas gracias al principio de Hebb (véase la ***Figura 13.18***). Como vimos en el Capítulo 11, esta hipótesis ha recibido un

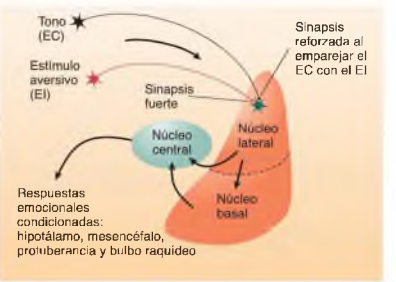


FIGURA 13.18 Respuestas emocionales condicionadas

La figura muestra dónde ocurren probablemente los cambios de fuerza sináptica producidos por la respuesta emocional condicionada clásicamente derivada de emparejar un tono con una descarga eléctrica en la pata.

respaldo considerable, de modo que los cambios sinápticos responsables de este aprendizaje al parecer tienen lugar en este circuito.

Los datos científicos de muchos estudios indican que la PLP está implicada en las modificaciones de la amígdala lateral responsables de la adquisición de una respuesta emocional condicionada. Como vimos en secciones anteriores del capítulo, en muchas partes del encéfalo (amígdala incluida), la PLP se consigue mediante la activación de receptores de NMDA y la inserción de receptores de AMPA en la membrana postsináptica. Por ejemplo, Rumpel y cols. (2005) emparejaron un tono con una descarga, estableciendo así una respuesta emocional condicionada. Descubrieron que esta experiencia aprendida causaba la inserción de receptores de AMPA en las espinas dendríticas de sinapsis entre neuronas de la amígdala lateral y axones que transportan aferencias auditivas. También observaron que una técnica que impedía la inserción de receptores de AMPA en las espinas dendríticas anulaba, asimismo, el establecimiento del condicionamiento de miedo. Además, Migues y cols. (2010) encontraron que el bloqueo de la actividad de PKM-zeta en la amígdala lateral con una inyección de ZIP entorpecía el establecimiento de una respuesta emocional condicionada. De hecho, la magnitud del déficit se relacionaba directamente con la reducción de los receptores de AMPA postsinápticos.

Los resultados de estos estudios respaldan la conclusión de que la PLP en la amígdala lateral, mediada por receptores de NMDA y mantenida por PKM-zeta, es esencial en el establecimiento de respuestas emocionales condicionadas.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Condicionamiento clásico

Ya se ha estudiado la respuesta emocional condicionada en el Capítulo 11 y en el apartado anterior de este capítulo, en el que se expuso el aprendizaje perceptivo. Cuando se empareja un estímulo auditivo (EC) con una descarga eléctrica en la pata (EI), los dos tipos de información convergen en el núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo se conecta, directamente y a través del núcleo basal y del núcleo basal accesorio, con el núcleo central, el cual se conecta con regiones del cerebro que controlan diversos componentes de la respuesta emocional. Las lesiones de cualquier parte de este circuito alteran la respuesta.

Los registros de neuronas individuales del núcleo lateral de la amígdala indican que el condicionamiento clásico cambia la respuesta de las neuronas al EC. Parece ser que el mecanismo de plasticidad sináptica que opera en este sistema es la potenciación a largo plazo mediada por receptores NMDA. La infusión de sustancias químicas que bloquean la PLP en el núcleo lateral bloquea el establecimiento de respuestas emocionales condicionadas, y el bloqueo de la PKM-zeta en la amígdala lateral impide el establecimiento de una respuesta emocional condicionada.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

¿Se le ocurre algún ejemplo de condicionamiento clásico (aparte de los descritos) que sea parte de su vida? ¿Qué regiones encefálicas cree que contienen las modificaciones neuronales responsables del establec miento de estos recuerdos?

Condicionamiento instrumental

El condicionamiento instrumental (u operante) es el medio a través del cual los seres humanos (y otros animales) nos beneficiamos de la experiencia. Si en una situación concreta nuestra respuesta tiene consecuencias favorables, tenderemos a dar esa respuesta otra vez. En este apartado primero se describen las vías neurales implicadas en el condicionamiento instrumental y luego se analiza la base neural del refuerzo.

Núcleos basales

Conforme se vio anteriormente en el primer apartado de este capítulo, el condicionamiento instrumental conlleva el fortalecimiento de conexiones entre los circuitos neurales que detectan un determinado estímulo con otros circuitos que producen una determinada respuesta. Está claro que los circuitos subyacentes al condicionamiento instrumental surgen de diversas regiones de la corteza sensitiva de asociación, donde tiene lugar la percepción, y terminan en la corteza motora de asociación del lóbulo frontal, la cual controla los movimientos. Pero ¿cuáles son las vías responsables de estas conexiones y dónde ocurren los cambios sinápticos responsables de que suceda el aprendizaje?

Existen dos vías principales entre la corteza sensitiva de asociación y la corteza motora de asociación: conexiones transcorticales directas (conexiones de un área de la corteza cerebral con otra) y conexiones a través de los núcleos basales y el tálamo. (También hay una tercera vía, que implica al cerebelo y al tálamo, pero hasta hace poco los neurocientíficos apenas han prestado atención a su papel en el condicionamiento instrumental.) Parece ser que ambas vías participan en el condicionamiento instrumental, aunque desempeñan papeles diferentes.

Junto con la formación hipocámpica, las conexiones transcorticales participan en la adquisición de memorias episódicas —memorias perceptivas complejas de secuencias de acontecimientos de los que fuimos testigos o que nos contaron—. (La adquisición de este tipo de memorias se estudia en el último apartado de este capítulo.) Las conexiones transcorticales también intervienen en la adquisición de conductas complejas que implican deliberación o conocimiento. Por ejemplo, una persona que está aprendiendo a conducir un coche con cambio manual de marchas podría decir: «Veamos, piso el embrague, muevo la palanca de cambio de marchas a la izquierda y luego hacia delante —así, ya está la marcha— y ahora dejo de apretar el embrague —¡oh! se ha calado—. tendría que haber dado más gas. Veamos, aprieto el embrague y la llave...». Memorizar una serie de reglas (o tener alguien que nos instruya sentado a nuestro lado) nos ofrece un guión a seguir. Por descontado, este proceso no tiene que poder oírse. ni siquiera implicar movimientos reales de los músculos del habla: una persona puede pensar con palabras, dándose una actividad neural que no produce ninguna conducta manifiesta. (Los animales que no pueden comunicarse mediante el lenguaje pueden adquirir respuestas complejas observando e imitando la conducta de otros animales.)

booksmedicos.org

Al principio, ejecutar una conducta basándose en la observación o siguiendo un conjunto de reglas resulta lento y laborioso. Y, debido a que gran parte de los recursos cerebrales se dedican a recordar las reglas y aplicarlas a nuestra conducta, no podemos responder a otros estímulos del entorno: tenemos que hacer caso omiso de lo que pueda distraernos. Pero luego, con la práctica, la conducta se hace mucho más fluida. Finalmente, acabaremos por realizarla sin pensar y podremos hacer con facilidad al mismo tiempo otras cosas, como mantener una conversación con los otros ocupantes del coche.

La evidencia sugiere que cuando las conductas aprendidas se vuelven automáticas y rutinarias, se «transfieren» a los núcleos basales. El proceso parece operar como sigue: cuando llevamos a cabo deliberadamente una conducta compleja, los núcleos basales reciben información acerca de los estímulos presentes y de las respuestas que estamos dando. Al principio, los núcleos basales son «observadores» pasivos de la situación, pero, a medida que la conducta se repite una y otra vez, empiezan a aprender qué es lo que tienen que hacer. Al final, acaban por encargarse de casi todos los detalles del proceso, dejando libres a los circuitos transcorticales para hacer otras cosas. Ya no necesitamos pensar en lo que estamos haciendo.

El neoestriado —el núcleo caudado y el putamen— recibe información sensitiva de todas las regiones de la corteza cerebral. También recibe información procedente de los lóbulos frontales respecto a los movimientos que se han planificado o están en curso. (Así, como puede verse, los núcleos basales cuentan con toda la información que necesitan para controlar los progresos de alguien que está aprendiendo a conducir.) Las eferencias del núcleo caudado y el putamen se envían a otro componente de los núcleos basales: el globo pálido. Las eferencias de esta estructura se transmiten a la corteza frontal: a las áreas premotora y motora suplementaria, donde se planifican los movimientos, y a la corteza motora primaria, desde donde se ejecutan (véase la *Figura 13.19*).

En estudios con animales de laboratorio, se ha encontrado que las lesiones de los núcleos basales afectan al condicionamiento instrumental, pero no a otros tipos de aprendizaje. Por ejemplo, Fernández Ruiz y cols. (2001) destruyeron las zonas del núcleo caudado y del putamen que reciben información visual de la vía ventral y encontraron que, a pesar de que las lesiones no alteraron el aprendizaje perceptivo visual, disminuyeron la capacidad de los monos para aprender a dar una respuesta operante guiada visualmente.

Williams y Eskandar (2006) entrenaron a monos para mover una palanca de control en una dirección específica (izquierda, derecha, adelante o atrás) al ver un estímulo visual específico. Las respuestas correctas se

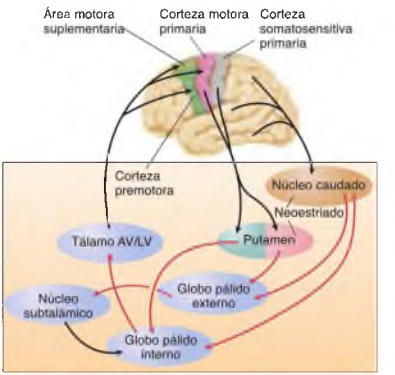


FIGURA 13.19 Diagrama esquemático de los núcleos basales y sus conexiones

reforzaron con un sorbo de zumo de frutas. A medida que los monos aprendían la tarea, aumentaba la frecuencia de descarga de neuronas individuales del núcleo caudado. De hecho, la actividad de las neuronas del núcleo caudado estaba relacionada con la tasa de aprendizaje de los animales. Cuando los investigadores aumentaron la activación de las neuronas del núcleo caudado mediante estimulación eléctrica de alta frecuencia y baja intensidad durante el periodo de refuerzo, los monos aprendieron más rápidamente una asociación estímulo-respuesta determinada. Estos resultados proporcionan más pruebas a favor de que los núcleos basales intervienen en el condicionamiento instrumental.

En los núcleos basales es posible observar la transferencia de recuerdos desde los sistemas encefálicos implicados en la adquisición de secuencias conductuales a aquellos dedicados al almacenamiento de los procedimientos automáticos. El estriado dorsomedial (DM) de la rata (equivalente al núcleo caudado de los seres humanos y otros primates) está conectado recíprocamente con la corteza prefrontal. El estriado dorsolateral (DL) de la rata (que se corresponde con el putamen de los primates) está conectado recíprocamente con regiones sensitivas y motoras de la corteza. Yin y cols. (2009) y Thorn y cols. (2010) descubrieron que el estriado DM participa en el aprendizaje inicial de nuevas habilidades, pero que, a medida que continúa la práctica y la conducta pasa a ser más habitual y automática, el estriado DL empieza a tomar el control de la conducta del animal.

booksmedicos.org

Como vimos en el apartado previo, la potenciación a largo plazo parece jugar un papel crucial en el condicionamiento clásico. Esta forma de plasticidad sináptica al parecer participa asimismo en el condicionamiento instrumental. Packard y Theater (1997) encontraron que, si se bloquean los receptores NMDA de los núcleos basales inyectando AP5, el aprendizaje guiado por una clave visual simple resulta afectado.

Refuerzo

En aprendizaje nos proporciona un medio para beneficiarnos de nuestra propia experiencia —de dar respuestas que tengan consecuencias favorables—. Cuando suceden cosas buenas (es decir, cuando ocurren estímulos reforzadores), se activan los mecanismos cerebrales del refuerzo y se facilita que se establezcan cambios sinápticos. El descubrimiento de la existencia de tales mecanismos del refuerzo se dio por casualidad.

CIRCUITOS NEURALES IMPLICADOS EN EL REFUERZO

En 1954, James Olds, un joven profesor ayudante, y Peter Milner, un estudiante universitario, intentaron averiguar si la estimulación eléctrica de la formación reticular facilitaría en ratas el aprendizaje de un laberinto. Tenían pensado activar brevemente el dispositivo de estimulación cada vez que el animal llegara a una encrucijada en el laberinto. Sin embargo, en primer lugar, tenían que asegurarse de que la estimulación no fuera aversiva, ya que, sin duda alguna, un estímulo aversivo interferiría en el aprendizaje. Según informó Olds:

> «Apliqué una breve descarga de corriente eléctrica sinusoidal de 60 Hz cada vez que el animal entraba en una esquina del recinto. El animal no se apartó de dicha esquina, sino que volvió rápidamente a ella después de una breve salida tras la primera estimulación, y volvió aún más rápidamente después de una salida todavía más breve tras la segunda estimulación. Cuando se le aplicó la tercera estimulación eléctrica, parecía claro que el animal volvía a por más» (Olds, 1973, p. 81).

Al darse cuenta de que habían encontrado algo importante, Olds y Milner decidieron dejar a un lado su experimento original y estudiar el fenómeno que habían descubierto. En investigaciones posteriores se descubrió que, aunque existen varios mecanismos de refuerzo diferentes, la actividad de las neuronas dopaminérgicas juega un papel particularmente importante en el refuerzo. Como vimos en el Capítulo 4, el sistema mesolímbico de neuronas dopaminérgicas se origina en el **área tegmental ventral (ATV)** del mesencéfalo y proyecta en dirección rostral a varias regiones del prosencéfalo, entre las que se incluyen la amígdala, el hipocampo y el **núcleo *accumbens* (NAC).** Este núcleo se localiza en el prosencéfalo basal, en posición rostral respecto al área preóptica e inmediatamente adyacente al *septum*. (De hecho, el nombre completo de esta región es núcleo *accumbens septi*, o «núcleo inclinado hacia el área septal».) (Véase la ***Figura 13.20***.) Las neuronas del NAC proyectan a la parte ventral de los núcleos basales, los cuales, como acabamos de ver, están implicados en el aprendizaje. El sistema mesocortical también interviene en el refuerzo. Este sistema se origina, asimismo, en el área tegmental ventral, pero proyecta a la corteza prefrontal, la corteza límbica y el hipocampo.

En el Capítulo 5 se describió una técnica de investigación, denominada *microdiálisis*, que permite al investigador analizar el contenido del líquido intersticial en una región específica del cerebro. Los investigadores que han utilizado esta técnica han demostrado que la estimulación eléctrica reforzadora del **haz prosencefálico medial** o del área tegmental ventral, así como la administración de cocaína o de anfetamina, ocasionan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (Moghaddam y Bunney, 1989; Nakahara y cols., 1989; Phillips y cols., 1992). (El haz prosencefálico medial conecta el área tegmental ventral con el núcleo *accumbens*. Véase la ***Figura 13.21***.) En estudios de microdiálisis también se ha observado que refuerzos naturales, como el agua, la comida o una pareja sexual, estimulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Por lo tanto, parece ser que los efectos de la estimulación cerebral reforzadora son similares en muchos aspectos a los de los refuerzos naturales.

Aunque no se instalan sondas de microdiálisis en el cerebro humano con fines experimentales, los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los sucesos reforzadores activan el núcleo *accumbens* en los seres humanos. Por ejemplo, Knutson y cols. (2001) descubrieron que este núcleo se hace más activo (y, posiblemente, libere dopamina) cuando a un grupo de personas se les presentaron estímulos indicativos de que recibirían dinero. Aharon y cols. (2001) encontraron que hombres jóvenes heterosexuales apretaban una palanca mediante la cual se mostraban fotografías de hermosas mujeres (pero no de hombres atractivos), y que al ver estas fotografías aumentaba la actividad del núcleo *accumbens*.

▷ **área tegmental ventral (ATV)** Grupo de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral cuyos axones forman el sistema mesolímbico y el mesocortical. Juega un papel decisivo en el refuerzo.
▷ **núcleo *accumbens*** Núcleo del prosencéfalo basal cercano al *septum*. Recibe terminales nerviosas que segregan dopamina pertenecientes a neuronas del área tegmental ventral, y se piensa que está implicado en el refuerzo y la atención.
▷ **haz prosencefálico medial (HPM)** Haz de fibras que discurre en dirección rostrocaudal por el prosencéfalo basal y el hipotálamo lateral; la estimulación eléctrica de estos axones resulta reforzadora.

booksmedicos.org

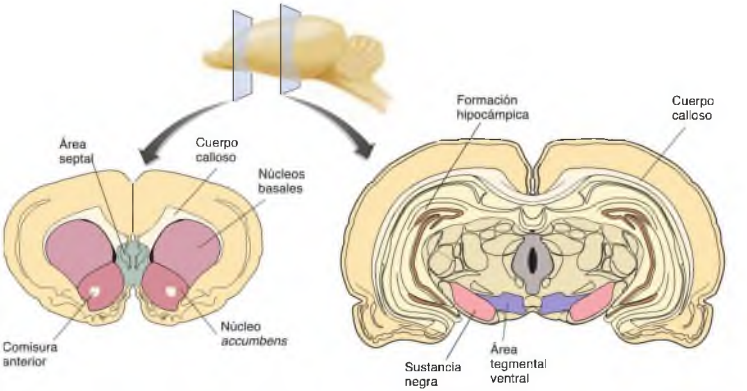


FIGURA 13.20 Área tegmental ventral y núcleo *accumbens*

Esquemas de secciones del encéfalo de rata en los que se indica la localización de estas regiones.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)

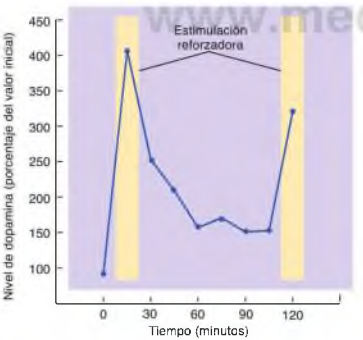


FIGURA 13.21 Dopamina y refuerzo

La liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, determinada mediante microdiálisis, se produce cuando una rata presiona una palanca, lo que estimula eléctricamente el área tegmental ventral.

(Basado en datos de Phillips et al., 1992.)

Hay que señalar que en los estudios con microdiálisis se ha hallado que los estímulos aversivos, así como los reforzadores, pueden provocar que se libere dopamina en varias partes del cerebro, incluyendo el núcleo *accumbens* (Salamone, 1992). Así pues, es evidente que el refuerzo no es la única función de las neuronas dopaminérgicas: parece ser que estas neuronas juegan un papel también en el estrés. Además, dado que la estimulación de tantas regiones cerebrales resulta reforzadora, el sistema mesolímbico es solo uno de los muchos sistemas de refuerzo. Poco se sabe acerca de otros posibles mecanismos.

FUNCIONES DEL SISTEMA DE REFUERZO

Un sistema de refuerzo ha de realizar dos funciones: detectar la presencia de un estímulo reforzador (esto es, reconocer que acaba de suceder algo bueno) y fortalecer las conexiones entre las neuronas que detectan el estímulo discriminativo (p. ej., ver una palanca) y las neuronas que producen la respuesta instrumental (presionar la palanca) (véase de nuevo la ***Figura 13.2***).

Asumiendo que este supuesto mecanismo es correcto, sigue habiendo varias preguntas: ¿qué activa las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo y hace que sus terminales nerviosas liberen dopamina?, ¿qué papel juega la liberación de dopamina en el fortalecimiento de las conexiones sinápticas?, ¿dónde tienen lugar estos cambios sinápticos? En el resto de este apartado se analizan las investigaciones que sugieren algunas respuestas preliminares a estas cuestiones.

Detección de estímulos reforzadores. El refuerzo se produce cuando los circuitos neurales detectan un estímulo reforzador y provocan la activación de

booksmedicos.org

neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. La detección de un estímulo reforzador no es algo sencillo: un estímulo que sirve de refuerzo en una ocasión puede no hacerlo en otra. Por ejemplo, la presencia de comida reforzará la conducta de un animal hambriento, pero no la de uno que acaba de comer. Así pues, el sistema de refuerzo no se activa automáticamente cuando están presentes determinados estímulos, su activación depende del estado del animal.

Los estudios de Schultz y sus colaboradores, en los que registraron la actividad de neuronas dopaminérgicas del núcleo *accumbens,* indicaron que el sistema de refuerzo al parecer es activado por estímulos reforzadores *inesperados.* Por ejemplo, Mirenowicz y Schultz (1994, 1996) enseñaron a monos una tarea operante que requería que dieran una respuesta al escuchar un estímulo auditivo. Durante el entrenamiento, las neuronas dopaminérgicas del ATV respondían rápidamente cuando se administraba el estímulo reforzador (un líquido sabroso). Sin embargo, una vez que los animales habían aprendido la tarea, las neuronas del ATV se activaban cuando se presentaba el estímulo auditivo, pero no cuando se administraba el estímulo reforzador. Además, si un estímulo reforzador no ocurría cuando se esperaba, la actividad de las neuronas dopaminérgicas disminuía de repente (Day y cols., 2007). En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Berns y cols. (2001), se obtuvieron resultados similares en seres humanos. La Figura 13.22 muestra que cuando se vertía inesperadamente una pequeña cantidad de zumo de fruta en la boca de personas, el núcleo *accumbens* se activaba; pero cuando la administración de zumo era previsible, no se daba tal actividad (véase la ***Figura 13.22***).

Los estudios de Schultz y sus colaboradores sugieren que la activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV comunica a otros circuitos del cerebro que acaba de ocurrir un suceso que tiene valor informativo respecto a un estímulo potencialmente reforzador. En otras palabras, la actividad de dichas neuronas envía una señal de que hay algo que aprender. Por el contrario, si ya se espera que se administre el reforzador, entonces no hay nada que aprender.

En ciertas condiciones, parece ser que la novedad en sí misma activa las neuronas dopaminérgicas y facilita la potenciación a largo plazo y el aprendizaje. Por ejemplo, Li y cols. (2003) encontraron que la potenciación a largo plazo podía establecerse más fácilmente en el campo CA1 de las ratas a las que se acaba de exponer brevemente a un nuevo entorno: una sustancia que bloquea los receptores de dopamina impidió este incremento. Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Schott y cols. (2004), investigó el efecto de la novedad en el aprendizaje de seres humanos. En la primera parte del experimento, los sujetos realizaron una tarea

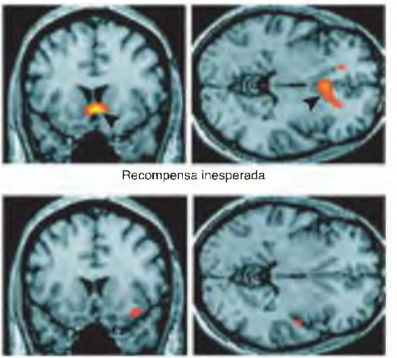


FIGURA 13.22 Refuerzos esperados y no esperados
Imágenes de RMf que muestran el efecto de refuerzos esperados y no esperados (sorbos de zumo de fruta) en la actividad del núcleo *accumbens* (*flechas*) de seres humanos.
(Tomado de Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., and Montague, P. R. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 2793-2798. Reproducido con autorización.)

que les familiarizó con varias configuraciones de estímulos. Después, los sujetos leyeron palabras que se les presentaron junto con localizaciones que eran tanto familiares como novedosas. Las localizaciones novedosas activaron el tegmento ventral, y cuando se les solicitó más tarde que recordaran las palabras, recordaron más aquellas que se habían presentado en la localización novedosa, cuando las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo al parecer estaban activas.

Un estudio de neuroimagen funcional, de Knutson y Adcock (2005), observó que la anticipación de un estímulo reforzador (la oportunidad de ganar algún dinero) aumentaba la activación del tegmento ventral y alguna de las regiones a las que proyecta (incluyendo al núcleo *accumbens*) en seres humanos. Los investigadores encontraron que era más probable que los sujetos recordaran dibujos que habían visto mientras estaban anticipando la oportunidad de ganar algún dinero.

Como hemos visto, la corteza prefrontal proporciona un importante *input* al área tegmental ventral. Las terminales nerviosas de los axones que conectan estas dos áreas segregan glutamato, un neurotransmisor excitador, y la actividad de estas sinapsis hace que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral descarguen en salvas, lo que aumenta en gran manera la cantidad de dopamina que segregan en el núcleo *accumbens*

booksmedicos.org

(Gariano y Groves, 1988). La corteza prefrontal en general participa en la elaboración de estrategias, realizando planes, evaluando progresos hacia las metas y juzgando la adecuación de la propia conducta. Puede que la corteza prefrontal active el mecanismo de refuerzo cuando determina que la conducta en curso está llevando al organismo más cerca de sus metas; es decir, que la estrategia que se está empleando funciona correctamente.

Fortalecimiento de las conexiones neurales: dopamina y plasticidad neural. Al igual que el condicionamiento clásico, el condicionamiento instrumental involucra el fortalecimiento de sinapsis de neuronas que acaban de estar activadas. No obstante, el condicionamiento instrumental implica tres elementos: un estímulo discriminativo, una respuesta y un estímulo reforzador. ¿Cómo se combinan las manifestaciones neurales de estos tres elementos?

Imaginemos a una rata hambrienta que está aprendiendo a presionar una palanca para obtener comida. Como en el condicionamiento clásico, uno de los elementos (el estímulo discriminativo —en este caso, ver la palanca—) activa sinapsis débiles sobre neuronas motoras responsables de un movimiento que hace apretar la palanca. El segundo elemento —la circunstancia particular que sucedió induciendo al animal a presionarla— activa sinapsis fuertes, haciendo que las neuronas descarguen. El tercer elemento entra en juego solo si la respuesta se sigue de un estímulo reforzador. Si esto sucede, el mecanismo de refuerzo desencadena la secreción de un neurotransmisor o un neuromodulador en toda la región donde están ocurriendo los cambios sinápticos. Esta sustancia química es el tercer elemento: solo si está presente pueden fortalecerse las sinapsis débiles. Parece ser que la dopamina desempeña esta función: varios estudios sugieren que la potenciación a largo plazo es imprescindible para que se dé el condicionamiento instrumental, y que la dopamina refuerza la potenciación a largo plazo duradera.

Knecht y cols. (2004) enseñaron a los sujetos de su estudio un vocabulario de palabras artificiales. El aprendizaje tuvo lugar de forma gradual, durante cinco sesiones diarias. Siguiendo un procedimiento de doble anonimato, a unos sujetos se les administró L-DOPA 90 minutos antes de cada sesión y a otros se les dio placebo. (Como se sabe, la L-DOPA es un precursor de la dopamina, por lo que la administración de esta sustancia aumenta la liberación de dopamina en el cerebro.) Los sujetos que recibieron L-DOPA aprendieron el vocabulario artificial más rápidamente, y lo recordaron mejor, que los que recibieron placebo. Tsai y cols. (2009) emplearon la estimulación optogenética para activar selectivamente neuronas dopaminérgicas del ATV y encontraron que la estimulación reforzaba una tarea de preferencia topográfica instrumental. Navakkode y cols. (2010) describieron que la aplicación simultánea de dopamina y glutamato en el campo CA1 del hipocampo producía PLP-LD, pero este efecto se anulaba con la inyección de ZIP, lo que indica que la PKM-zeta es esencial para el establecimiento de la PLP-LD dependiente de dopamina en el campo CA1 y, presumiblemente, también para el aprendizaje que implique plasticidad sináptica en el hipocampo.

De hecho, la perfusión de ZIP en el hipocampo altera la memoria espacial y la memoria de localizaciones de objetos (Serrano y cols., 2008). Además, la inyección de esta misma sustancia en la corteza gustativa borra la memoria a largo plazo de un gusto aversivo aprendido, pero la aplicación de un virus modificado genéticamente que *aumenta* la producción de PKM-zeta en la misma región *favorece* la memoria a largo plazo en esta actividad (Shema y cols., 2011). Muchos compuestos impedirán el establecimiento de nuevos recuerdos, pero el ZIP consigue realmente erradicar recuerdos bien consolidados, incluso los de varios meses. Además, una vez degradado el ZIP, el animal es capaz de volver a adquirir el recuerdo, de modo que la acción de este compuesto no es simplemente lesionar las neuronas con las que contacta. Hasta ahora, ninguna otra sustancia química estudiada tiene este efecto.

RESUMEN INTERMEDIO

Condicionamiento instrumental

El condicionamiento instrumental comporta el fortalecimiento de conexiones entre circuitos neurales que detectan estímulos y circuitos neurales que producen respuestas. Parece ser que uno de los lugares en donde se producen estos cambios son los núcleos basales, especialmente los cambios responsables del aprendizaje de conductas automatizadas y rutinarias. Los núcleos basales reciben información sensitiva e información sobre la planificación del movimiento desde la neocorteza. El condicionamiento instrumental activa los núcleos basales; las lesiones de estos núcleos o la infusión

booksmedicos.org

de una sustancia que bloquee los receptores NMDA allí existentes alteran el condicionamiento instrumental.

Olds y Milner observaron que las ratas ejecutaban una respuesta que ocasionaba la administración de corriente eléctrica al cerebro a través de un electrodo implantado en su interior; por lo tanto, la estimulación era reforzadora. Estudios posteriores encontraron que la estimulación eléctrica de muchas regiones cerebrales tenía efectos reforzadores, pero que la del haz prosencefálico medial producía los efectos más intensos y fiables.

Aunque en el control neural del refuerzo pueden intervenir varios neurotransmisores, uno de ellos juega un papel particularmente importante: la dopamina. Los cuerpos celulares del principal sistema de neuronas dopaminérgicas se localizan en el área tegmental ventral, y sus axones proyectan al núcleo *accumbens*, la corteza prefrontal y la amígdala.

Los estudios de microdiálisis han demostrado, asimismo, que los refuerzos naturales y los artificiales estimulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. A su vez, los estudios de neuroimagen funcional han comprobado que los estímulos reforzadores activan el núcleo *accumbens* en seres humanos. El sistema de refuerzo dopaminérgico, al parecer, es activado por refuerzos inesperados o por estímulos que predicen que va a ocurrir un refuerzo. Puede que la corteza prefrontal juegue un papel en el refuerzo que produce el hecho de que nuestra conducta nos acerque a un objetivo.

La dopamina estimula la plasticidad sináptica facilitando la potenciación a largo plazo asociativa. Los datos existentes indican que la dopamina puede facilitar la potenciación a largo plazo en el núcleo *accumbens*, la amígdala y la corteza prefrontal. El establecimiento de la memoria a largo plazo implica la producción de PKM-zeta.

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

¿Le ha ocurrido encontrarse reflexionando intensamente sobre un problema y que de pronto se le ocurriera una posible solución? ¿Hizo esa idea que se sintiese emocionado y contento? ¿Qué se habría observado si hubiera tenido una sonda de microdiálisis en el núcleo *accumbens*?

www.mediilibros.com

Aprendizaje relacional

Hasta aquí, en este capítulo se han examinado tipos relativamente sencillos de aprendizaje, que pueden entenderse como cambios de los circuitos neuronales que detectan la presencia de determinados estímulos o como un fortalecimiento de las conexiones neuronales entre las neuronas que analizan información sensitiva y las que producen una respuesta. Pero la mayoría de los tipos de aprendizaje son más complejos: la mayor parte de los recuerdos de objetos y acontecimientos reales se relacionan con otras memorias. Ver una fotografía de un antiguo amigo puede hacer que se recuerde el sonido del nombre de la persona y los movimientos que se hacen al pronunciarlo. También puede recordar lo que se ha hecho con el amigo: lugares que se han visitado, conversaciones que se han mantenido, experiencias que se han compartido. Cada uno de estos recuerdos puede incluir una serie de acontecimientos, con imágenes visuales y sensaciones auditivas, que se podrán recordar en la secuencia adecuada. Obviamente, los circuitos neuronales de la corteza visual de asociación que reconocen la cara del amigo están conectados con circuitos de muchas regiones cerebrales, y estos circuitos se conectan con muchos otros. En este apartado se analizan las investigaciones sobre aprendizaje relacional, que incluyen el establecimiento y recuperación de recuerdos de acontecimientos, episodios y lugares.

Amnesia anterógrada en seres humanos

Uno de los fenómenos más espectaculares e intrigantes que causan las lesiones cerebrales es la *amnesia anterógrada*. Esta, a primera vista, parece ser una incapacidad de aprender nueva información. No obstante, cuando se examina el fenómeno más detenidamente, se observa que las capacidades básicas de aprendizaje —aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor— se conservan. Pero la capacidad de aprendizaje relacional complejo, del tipo que se acaba de describir, ha desaparecido. En el presente apartado se estudia la naturaleza de la amnesia anterógrada en seres humanos y su base anatómica. En el apartado siguiente se analizan las investigaciones referentes a este tema realizadas con animales de laboratorio.

El término **amnesia anterógrada** se refiere a dificultades para aprender información nueva. Una persona

▷ **amnesia anterógrada** Amnesia de los acontecimientos que ocurrieron después de una alteración cerebral, como traumatismo craneal o ciertas enfermedades cerebrales degenerativas.

booksmedicos.org

con amnesia anterógrada pura puede recordar sucesos ocurridos en el pasado, en la época previa a que ocurriera el daño cerebral, pero no puede retener la información que ha recibido *después* del daño cerebral. En contraposición, el término **amnesia retrógrada** alude a la incapacidad de recordar acontecimientos que ocurrieron *antes* de que tuviera lugar la lesión cerebral (véase la ***Figura 13.23***). Como se verá, la amnesia anterógrada pura es poco frecuente, ya que habitualmente se da también un cierto grado de amnesia retrógrada respecto a los sucesos ocurridos durante un periodo de tiempo previo al daño cerebral.

En 1889, Sergei Korsakoff, un médico ruso, describió por primera vez un grave deterioro de la memoria provocado por daño cerebral, trastorno que ha recibido su nombre. El síntoma más acentuado del **síndrome de Korsakoff** es una grave amnesia anterógrada: los pacientes parecen incapaces de fijar nuevos recuerdos, aunque todavía consiguen recordar los antiguos. Pueden conversar con normalidad y recordar acontecimientos que sucedieron mucho antes de que ocurriera el daño cerebral, pero no son capaces de recordar acontecimientos sucedidos después. Como se verá en el Capítulo 15, el síndrome de Korsakoff, por lo general (pero no siempre), es consecuencia del alcoholismo crónico.

La amnesia anterógrada también puede deberse a lesiones del lóbulo temporal. Scoville y Milner (1957) refirieron que la extirpación bilateral de la región medial del lóbulo temporal producía en seres humanos un deterioro mnésico que, aparentemente, era idéntico al observado en el síndrome de Korsakoff. Al paciente H. M., cuyo caso se describió al comienzo de este capítulo, se le realizó una intervención de neurocirugía en un intento de tratar su grave epilepsia, que no podía controlarse ni siquiera con altas dosis de medicación anticonvulsiva. Parece ser que la epilepsia se debía a un traumatismo craneoencefálico que sufrió cuando, a la edad de 9 años, le atropelló una bicicleta (Corkin y cols., 1997).

La intervención quirúrgica solucionó satisfactoriamente las crisis epilépticas de H. M., pero se hizo evidente que la operación le había producido un grave

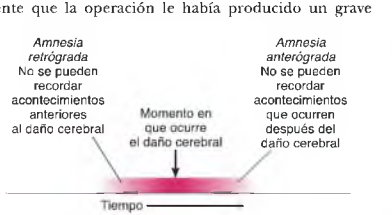


FIGURA 13.23 Definición esquemática de amnesia retrógrada y amnesia anterógrada

deterioro de memoria. Investigaciones posteriores concluyeron que el hipocampo era la estructura fundamental destruida por la cirugía. Desde que se descubrió que la lobulectomía bilateral temporal medial provoca amnesia anterógrada, los neurocirujanos dejaron de hacerla y actualmente tienen la precaución de intervenir solo en uno de los lóbulos temporales.

La historia de H. M. y sus dificultades de memoria se han descrito en la introducción de este capítulo (Milner, Corkin y Teuber, 1968; Milner, 1970; Corkin y cols., 1981). Debido a que es un caso de amnesia relativamente pura, se ha estudiado exhaustivamente. Milner y sus colaboradores basaron las siguientes conclusiones en el conjunto de alteraciones de este paciente:

1. *El hipocampo no es la sede de la memoria a largo plazo, ni es necesario para la recuperación de recuerdos a largo plazo.* Si lo fuera, H. M. no hubiera podido recordar acontecimientos de etapas tempranas de su vida, no hubiera sabido cómo hablar ni cómo vestirse, etc.
2. *El hipocampo no es la sede de la memoria inmediata (a corto plazo).* Si lo fuera, H. M. no hubiera sido capaz de mantener una conversación, porque no recordaría el tiempo suficiente lo que el otro le había dicho como para pensar en una respuesta.
3. *El hipocampo interviene en la transformación de la memoria inmediata (a corto plazo) en memoria a largo plazo.* Esta conclusión se basa en una determinada hipótesis sobre las funciones de la memoria: la memoria inmediata de un acontecimiento se retiene mediante la actividad neural, y la memoria a largo plazo se asienta en cambios bioquímicos o estructurales relativamente permanentes de las neuronas. Esta conclusión parece explicar razonablemente el hecho de que, cuando se le presentaba información nueva, H. M. parecía comprenderla y recordarla mientras estaba pensando en ella, pero nunca consiguió registrar la información de modo permanente.

Como se verá, estas tres conclusiones son demasiado simples. Estudios posteriores de pacientes con amnesia anterógrada indican que los hechos son más complejos (y más interesantes) de lo que parecían en un principio. Pero, para apreciar el significado de los hallazgos de investigaciones más recientes, se han de comprender estas tres conclusiones y recordar los datos que condujeron a ellas.

▷**amnesia retrógrada** Amnesia de los acontecimientos que precedieron a una alteración cerebral, como traumatismo craneal o electrochoque.

▷**síndrome de Korsakoff** Amnesia anterógrada permanente causada por daño cerebral debido a alcoholismo crónico o malnutrición.

booksmedicos.org

Como se mencionó anteriormente en este capítulo, muchos psicólogos opinan que el aprendizaje consta, al menos, de dos fases: memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. Entienden la memoria a corto plazo como un modo de almacenar temporalmente una cantidad limitada de información, y la memoria a largo plazo como un medio de almacenar una cantidad ilimitada (o, por lo menos, una cantidad considerablemente elevada) de información de manera permanente. Se puede recordar un nuevo elemento de información (como un número de teléfono) durante tanto tiempo como se quiera practicando un tipo particular de conducta: la repetición. Sin embargo, una vez que se deja de repetir la información, se podrá o no ser capaz de recordarla más tarde; es decir, la información podrá ser almacenada, o no, como memoria a largo plazo.

El modelo más sencillo del proceso de memoria sostiene que la información sensitiva ingresa en la memoria a corto plazo, la repetición la mantiene allí y, por último, la información sigue su camino hasta la memoria a largo plazo, donde se almacena de modo permanente. La transformación de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo se ha denominado **consolidación,** ya que los recuerdos, por así decirlo, se «solidifican» (véase la ***Figura 13.24***).

Ahora se pueden entender las conclusiones originales de Milner y sus colaboradores: si la memoria a corto plazo de H. M. está intacta y puede recordar acontecimientos previos a la intervención, el problema ha de ser que la consolidación no ocurre. Así pues, el papel de la formación hipocámpica en la memoria consiste en consolidar (convertir la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo).

Capacidades de aprendizaje indemnes

El deterioro de la capacidad de memoria de H. M. resulta sorprendente y espectacular. Sin embargo, cuando se estudia más detenidamente a H. M. y a otros pacientes con amnesia anterógrada, se hace evidente que la amnesia no representa una incapacidad total de aprendizaje. Cuando se instruye y se examina adecuadamente a los pacientes, se observa que tienen capacidad de llevar a cabo tres de los cuatro tipos principales de aprendizaje descritos en este capítulo: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor. En un trabajo de revisión de la literatura, realizado por Spiers, Maguire y Burgess (2001), se resumieron 147 casos de amnesia anterógrada acordes con la siguiente descripción.

En primer lugar se analizará el aprendizaje perceptivo. En la Figura 13.25 se muestran dos de los elementos de una prueba para apreciar la capacidad de reconocer dibujos incompletos; obsérvese que los dibujos se van haciendo cada vez más completos (véase la ***Figura 13.25***). Primero se muestra a los sujetos la versión menos completa (serie I) de cada uno de los 20 dibujos diferentes. Si no reconocen una de las figuras (la mayoría de las personas no reconocen la serie I), se les presenta una versión más completa hasta que la identifican. Una hora más tarde, se vuelve a examinar a los sujetos para evaluar su grado de retención, empezando por la serie I. Al paciente H. M. se le aplicó esta prueba, y, cuando se le volvió a pasar 1 hora después, mostró una mejoría considerable (Milner, 1970). Al aplicársela

consolidación Proceso mediante el cual las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo.

libros.com

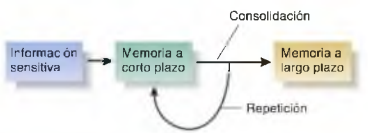


FIGURA 13.24 Modelo simplificado del proceso de aprendizaje

FIGURA 13.25 Ejemplos de dibujos incompletos

(Reproducido con autorización del autor y editor de Gollin, E. S. Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 1960, 11, 289-298.)

booksmedicos.org

4 meses más tarde, *aún* seguía mostrando esta mejoría. Su rendimiento no era tan bueno como el de los sujetos normales del grupo de referencia, pero daba señales inequívocas de retención a largo plazo. (Puede intentar hacer la prueba del dibujo incompleto y algunas otras tareas que las personas con amnesia anterógrada pueden aprender con éxito y **Represente tareas de memoria implícita** en **MyPsychLab**.)

Johnson, Kim y Risse (1985) hallaron que pacientes con amnesia anterógrada podían aprender a reconocer rostros y melodías. Interpretaron melodías desconocidas de canciones coreanas a pacientes amnésicos y observaron que al examinarles más tarde preferían estas melodías a las que no habían oído nunca. Los investigadores también les presentaron fotografías de dos hombres, junto con la historia de sus vidas. Uno de ellos era deshonesto, mezquino y depravado, y el otro era lo suficientemente amable como para invitar a otra persona a cenar a su casa. (La mitad de los pacientes oyeron que uno de los hombres era el malo y la otra mitad escuchó que lo era el otro.) Veinte días después, los pacientes con amnesia dijeron que les gustaba más la fotografía del hombre «amable» que la del «deshonesto».

Los científicos han logrado demostrar asimismo que H. M. y otros sujetos con amnesia conservan la capacidad de aprendizaje estímulo-respuesta. Por ejemplo, Woodruff-Pak (1993) advirtió que H. M. y otro paciente con amnesia anterógrada podían aprender una respuesta de parpadeo adquirida mediante condicionamiento clásico. H. M. incluso demostraba recordar la tarea 2 años más tarde: volvió a adquirir la respuesta tras una décima parte del número de ensayos que se habían necesitado la vez anterior. Sidman, Stoddard y Mohr (1968) lograron enseñar al paciente H. M. una tarea de condicionamiento instrumental —una tarea de discriminación visual en la que se le daba dinero cuando la respuesta era correcta—.

Por último, varios estudios han comprobado que pacientes con amnesia anterógrada tienen capacidad de aprendizaje motor. Por ejemplo, Reber y Squire (1998) averiguaron que sujetos con amnesia anterógrada podían aprender una secuencia de pulsación de teclas en una *tarea de tiempo de reacción en serie*. Sentados frente a una pantalla de ordenador, veían que aparecía un asterisco —aparentemente al azar— en uno de cuatro posibles emplazamientos. Su tarea consistía en pulsar aquella de las cuatro teclas que correspondía al emplazamiento del asterisco. En cuanto lo hacían, este cambiaba a una nueva posición y ellos pulsaban la tecla correspondiente (véase la ***Figura 13.26***).

Aunque los experimentadores no se lo decían a los sujetos, la secuencia de pulsaciones de la tecla especificada por el asterisco móvil no era aleatoria. Por ejemplo, esta podía ser DBCACBDCBA, una serie de 10 elementos que se repetía continuamente. Con la práctica, los

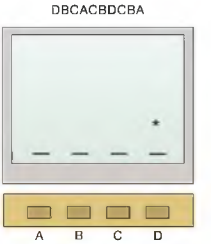


FIGURA 13.26 Tarea de tiempo de reacción en serie
En el procedimiento seguido en el estudio de Reber y Squire (1998), los sujetos presionaban el botón siguiendo la secuencia indicada por el movimiento de un asterisco en la pantalla de un ordenador.

sujetos llegaron a hacer la tarea cada vez más deprisa. Es obvio que su ritmo aumentaba porque habían aprendido la secuencia, ya que si esta cambiaba su rendimiento disminuía. Los sujetos con amnesia aprendieron la tarea exactamente igual que los sujetos normales.

En un estudio de Cavaco y cols. (2004) se aplicó a pacientes amnésicos una serie de tareas que reproducían actividades del mundo real, como tejer, dibujar figuras, utilizar una palanca que controlaba una presentación en vídeo o verter agua en pequeñas jarras. Tanto los pacientes amnésicos como los sujetos normales tuvieron bajo rendimiento en estas tareas en la primera ocasión, pero este mejoró con la práctica. Así pues, como se puede apreciar, los pacientes con amnesia anterógrada pueden realizar una serie de tareas que requieren aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

Memoria declarativa y memoria no declarativa

Si los pacientes con amnesia pueden aprender semejantes tareas, cabría preguntarse por qué se les llama *amnésicos*. La respuesta es la siguiente: aunque los pacientes pueden aprender a realizarlas, no recuerdan nada respecto a haberlas aprendido. No recuerdan a los experimentadores, ni la habitación en la que tuvo lugar el entrenamiento, ni los instrumentos que se utilizaron, ni algún suceso que ocurriera durante el entrenamiento. Aunque H. M. aprendió a reconocer los dibujos incompletos, decía no haberlos visto nunca. Aunque los pacientes amnésicos del estudio de Johnson, Kim y Risse aprendieron a preferir algunas de las melodías coreanas, no reconocían haberlas oído antes; ni tampoco recordaban haber visto las fotografías de los dos

booksmedicos.org

hombres jóvenes. Aunque H. M. adquirió satisfactoriamente mediante condicionamiento clásico una respuesta de parpadeo, no recordaba al experimentador, ni el aparato ni la cinta que llevaba en la cabeza para sujetar el dispositivo que soplaba aire en su ojo.

En el experimento de Sidman, Stoddard y Mohr, pese a que H. M. aprendió a ejecutar la respuesta correcta (apretar un panel con el dibujo de un círculo), no podía recordar haberlo hecho. Así, cuando H. M. ya había aprendido la tarea, los investigadores le interrumpieron, hicieron que contara su dinero (para distraerle un rato) y le pidieron que dijera lo que se suponía que tenía que hacer. H. M. pareció sorprenderse con la pregunta: no tenía la más remota idea. Pero cuando volvieron a presentarle los estímulos dio inmediatamente la respuesta correcta. Por último, aunque los sujetos con amnesia del estudio de Reber y Squire obviamente aprendieron la secuencia de movimientos de los dedos, eran por completo inconscientes de que en realidad se trataba de una secuencia: creían que el movimiento del asterisco era aleatorio.

La distinción entre lo que las personas con amnesia anterógrada pueden o no pueden aprender es importante, ya que refleja la organización básica del proceso de aprendizaje. Es evidente que hay al menos dos categorías principales de memoria, a las que los psicólogos han dado varios nombres diferentes. Por ejemplo, algunos investigadores (Eichenbaum, Otto y Cohen, 1992; Squire, 1992) han sugerido que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden establecer **memorias declarativas,** las cuales se han definido como «explícitamente disponibles para la evocación consciente de hechos, acontecimientos o estímulos específicos» (Squire, Shimamura y Amaral, 1989, p. 218). El término *declarativa* procede obviamente de *declarar,* que significa «proclamar, anunciar». Dicho término refleja el hecho de que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden hablar de las experiencias vividas a partir del momento de la lesión cerebral. Por lo tanto, según Squire y sus colaboradores, la memoria declarativa es memoria de acontecimientos y hechos sobre los que se puede pensar y hablar.

Las memorias declarativas no son simplemente memorias verbales. Por ejemplo, pensemos en algún acontecimiento de nuestra vida, como nuestro último cumpleaños. Pensemos en dónde nos encontrábamos cuando ocurrió el acontecimiento y si se encontraban presentes otras personas, lo que pasó, etc. Aunque podamos describir («declarar») este episodio con palabras, su recuerdo, en sí mismo, podría no ser verbal. De hecho, probablemente se parecería más a un *videoclip* proyectado en nuestra cabeza, en el que se pueda controlar el comienzo y el final —y el avance rápido y rebobinado—.

La otra categoría de memoria, a menudo denominada **memoria no declarativa,** incluye tipos de aprendizaje perceptivo, estímulo-respuesta y motor de los que no se es necesariamente consciente. (Algunos psicólogos se refieren a estas dos categorías como memorias *explícita* e *implícita,* respectivamente.) Las memorias no declarativas parecen operar de manera automática: no requieren un intento deliberado de memorizar algo por parte de quien aprende. Y no parecen incluir hechos o acontecimientos, aunque controlan comportamientos. Por ejemplo, recordemos cuando aprendimos a montar en bicicleta. Lo hicimos de modo bastante consciente y establecimos una memoria declarativa de nuestros intentos: quién nos ayudó a aprender, por dónde fuimos, cómo nos sentimos, cuántas veces nos caímos, etc. Pero también formamos memorias no declarativas del tipo estímulo-respuesta y motor: *aprendimos a montar* en bicicleta, aprendimos a hacer ajustes automáticos con las manos y el cuerpo que mantienen nuestro centro de gravedad encima de las ruedas.

La adquisición de conductas y de capacidades específicas es probablemente el tipo más importante de memoria implícita. Conducir un coche, pasar las páginas de un libro, tocar un instrumento, bailar, tirar y coger una pelota, empujar hacia atrás una silla cuando nos levantamos de la mesa, etc., son todas capacidades que implican coordinar los movimientos con la información sensitiva que se está recibiendo del entorno y de las partes del cuerpo que están en movimiento. No tenemos que ser capaces de describir esas actividades para poder realizarlas. Incluso podemos no ser conscientes de todos los movimientos que realizamos para llevarlas a cabo.

El paciente E. P. padecía una grave amnesia anterógrada a raíz de una encefalitis vírica que le lesionó gran parte del lóbulo temporal medial. Bayley, Frascino y Squire (2005) le enseñaron a señalar un elemento particular de cada una de ocho series de pares de objetos. Finalmente aprendió a hacerlo, pero no tenía memoria explícita de cuáles eran los objetos correctos. Cuando se le preguntó por qué elegía un objeto en concreto, respondió: «simplemente me parece que es el elemento correcto. Está aquí (dijo señalándose la cabeza), de una manera u otra, y la mano va a por él... No puedo decir que sea un recuerdo. Sencillamente, siento que es el correcto... llama mi atención: «soy yo, soy yo» (Bayley, Frascino y Squire, 2005, p. 531). Evidentemente, aprendió una tarea estímulo-respuesta no declarativa sin adquirir al mismo tiempo una memoria declarativa sobre lo que había aprendido.

memoria declarativa Memoria que se puede expresar verbalmente, como los recuerdos de acontecimientos del pasado de una persona.

memoria no declarativa Memoria cuya formación no depende de la formación hipocámpica. Término genérico para referirse a la memoria perceptiva, memoria de estímulo-respuesta y memoria motora.

booksmedicos.org

¿Cuáles son las regiones del cerebro que median la adquisición de memorias no declarativas? Como vimos anteriormente en este capítulo, la memoria perceptiva implica a regiones sensitivas de la corteza cerebral. Parece ser que los núcleos basales juegan un papel esencial en el aprendizaje motor y el aprendizaje estímulo-respuesta. Varios experimentos han demostrado que las personas con enfermedades que afectan a los núcleos basales tienen alteraciones que pueden atribuirse a la dificultad para aprender respuestas automáticas. Por ejemplo, Owen y cols. (1992) encontraron que a pacientes con enfermedad de Parkinson les costaba aprender una tarea de condicionamiento instrumental (u operante) guiada por señales visuales, mientras que Willingham y Koroshetz (1993) observaron que los pacientes con enfermedad de Huntington no lograban aprender una secuencia de pulsaciones de tecla. (La enfermedad de Parkinson y la de Huntington son ambas enfermedades degenerativas que dañan los núcleos basales.)

En la Tabla 13.1 se presenta un listado de las tareas de memoria declarativa y memoria no declarativa hasta aquí descritas (véase la ***Tabla 13.1***).

Anatomía de la amnesia anterógrada

El fenómeno de la amnesia anterógrada (y su consecuencia en la naturaleza del aprendizaje relacional) ha llevado a los investigadores a estudiarlo en animales de laboratorio. Pero antes de revisar aquí dichas investigaciones (que han aportado algunos resultados muy interesantes), deberíamos examinar el daño cerebral que causa la amnesia anterógrada. Hay algo que se sabe a ciencia cierta: la lesión del hipocampo, o de regiones cerebrales que le aportan aferencias y que reciben sus eferencias, produce amnesia anterógrada.

Como se vio anteriormente en este capítulo, la formación hipocámpica incluye la circunvolución dentada, los campos CA del propio hipocampo y el subículo (con sus subregiones). El *input* más importante que recibe la formación hipocámpica proviene de la corteza entorrinal: las neuronas de esta última tienen axones que terminan en la circunvolución dentada, en el campo CA3 y en el campo CA1. A su vez, la corteza entorrinal recibe sus aferencias de la amígdala, de varias regiones de la corteza límbica y de todas las regiones de la neocorteza asociativa, ya sea directamente o a través de dos regiones adyacentes de la corteza límbica: la **corteza perirrinal** y la **corteza parahipocámpica.** En conjunto, estas regiones constituyen la *corteza límbica del lóbulo temporal medial* (véase la ***Figura 13.27***).

Las eferencias del sistema hipocámpico proceden básicamente del campo CA1 y del subículo. La mayoría de estas eferencias son enviadas de vuelta, a través de la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocámpica, a las mismas regiones de la corteza asociativa que le aportan las aferencias.

corteza perirrinal Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocámpica que, junto con la corteza parahipocámpica, sirve de relevo de la información entre la corteza entorrinal y otras regiones del cerebro.

corteza parahipocámpica Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocámpica que, junto con la corteza perirrinal, sirve de relevo de la información entre la corteza entorrinal y otras regiones del cerebro.

TABLA 13.1 Ejemplos de tareas de memoria declarativa y memoria no declarativa

Tareas de memoria declarativa	
Recordar experiencias pasadas	
Encontrar una dirección en un nuevo entorno	
Tareas de memoria no declarativa	Tipo de aprendizaje
Aprender a reconocer dibujos incompletos	Perceptivo
Aprender a reconocer dibujos y objetos	Perceptivo
Aprender a reconocer caras	Perceptivo (¿y estímulo-respuesta?)
Aprender a reconocer melodías	Perceptivo
Condicionamiento clásico (parpadeo)	Estímulo-respuesta
Condicionamiento instrumental (elegir círculo)	Estímulo-respuesta
Aprender una secuencia de presionar un botón	Motor

booksmedicos.org

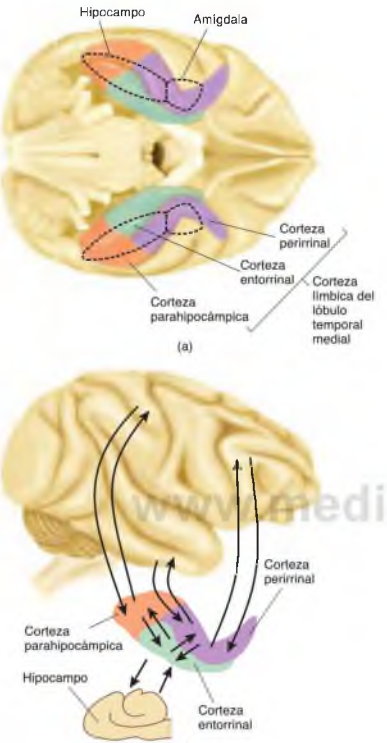


FIGURA 13.27 Conexiones corticales de la formación hipocámpica

(a) Vista basal del encéfalo de un mono. (b) Conexiones con la corteza cerebral.

La formación hipocámpica recibe, asimismo, aferencias de las regiones subcorticales a través del trígono cerebral, y estas aferencias seleccionan y modulan las funciones de la formación hipocámpica. El trígono cerebral conduce axones dopaminérgicos desde el área tegmental ventral, axones noradrenérgicos desde el *locus coeruleus*, axones serotoninérgicos desde los núcleos del rafe y axones colinérgicos desde el *septum* medial. El trígono cerebral también conecta la formación hipocámpica con los cuerpos mamilares, localizados en el hipotálamo posterior. El daño cerebral más importante que se observa en el síndrome de Korsakoff —y posiblemente la causa de la amnesia anterógrada— es la degeneración de los cuerpos mamilares (véase la ***Figura 13.28***).

La prueba más clara de que la lesión de la formación hipocámpica produce amnesia anterógrada la aporta un caso estudiado por Zola-Morgan, Squire y Amaral (1986). El paciente R. B., un hombre de 52 años de edad con un historial de problemas cardíacos, sufrió un paro cardíaco. Aunque fue posible reanimarle, el periodo de anoxia causado por la interrupción temporal del flujo sanguíneo le produjo daños cerebrales. El principal síntoma de este daño fue una amnesia anterógrada permanente, que Zola-Morgan y sus colaboradores documentaron minuciosamente. Cinco años después de la manifestación de la amnesia, R. B. falleció a causa de una insuficiencia cardíaca. Su familia dio permiso para que se hiciera un examen histológico de su cerebro.

Los investigadores descubrieron que el campo CA1 de la formación hipocámpica había desaparecido: sus neuronas habían degenerado por completo. Estudios posteriores refirieron casos de otros pacientes con amnesia anterógrada provocada por lesiones de CA1 (Victor y Agamonolis, 1990; Kartsounis, Rudge y Stevens, 1995; Rempel-Clower y cols., 1996) (véase la ***Figura 13.29***).

¿Por qué el campo CA1 de la formación hipocámpica es tan sensible a la anoxia? La respuesta parece basarse en el hecho de que esa región es especialmente rica en receptores NMDA. Por alguna razón, varios tipos de alteraciones metabólicas, como convulsiones, anoxia o hipoglucemia, provocan que los terminales glutamatérgicos liberen una cantidad excesiva de glutamato. El efecto de esta liberación de glutamato es que se estimulan los receptores NMDA, lo que permite la entrada de calcio. En pocos minutos, el exceso de calcio intracelular empieza a destruir las neuronas. Si se trata previamente a los animales con sustancias que bloqueen los receptores NMDA, la probabilidad de que un periodo de anoxia cause daño cerebral es mucho menor (Rothman y Olney, 1987). Las neuronas de CA1 contienen muchos receptores NMDA, de modo que en esta región puede establecerse rápidamente potenciación a largo plazo. Sin duda, esta flexibilidad contribuye a nuestra capacidad de aprender tan deprisa como lo hacemos. Pero también vuelve a estas neuronas especialmente vulnerables a daños producidos por alteraciones metabólicas.

Función de la formación hipocámpica en la consolidación de la memoria declarativa

Como se explicó anteriormente en este capítulo, el hipocampo no es la sede de la memoria a corto plazo ni de

booksmedicos.org

FIGURA 13.28 Principales conexiones subcorticales de la formación hipocámpica
Vista sagital medial de un encéfalo de rata en la que se muestran dichas conexiones.

la memoria a largo plazo; después de todo, los pacientes con daño de la formación hipocámpica pueden recordar acontecimientos que ocurrieron antes de que el cerebro quedara dañado y su memoria a corto plazo es relativamente normal. Sin embargo, está claro que la formación interviene en el proceso mediante el cual se forman las memorias declarativas. La mayoría de los investigadores opinan que el proceso opera más o menos así: el hipocampo recibe información sobre lo que está ocurriendo procedente de la corteza sensitiva y la corteza motora de asociación, y de algunas regiones subcorticales, como los núcleos basales y la amígdala. Procesa esta información y después, a través de sus conexiones *eferentes* con dichas regiones, modifica las memorias que allí se están consolidando, relacionándolas de modo que nos permita recordar la relación entre los componentes de las memorias —por ejemplo, el orden en el que ocurrieron los acontecimientos, el contexto en el que percibimos un elemento concreto, etc.—. Sin la formación hipocámpica nos quedaríamos con recuerdos individuales, aislados, sin el nexo que hace posible recordar —y pensar en— episodios y contextos.

Como se mencionó, la amnesia anterógrada suele acompañarse de amnesia retrógrada —incapacidad de recordar acontecimientos que tuvieron lugar en una época anterior al daño cerebral—. Los siguientes ejemplos ilustran los recuerdos tempranos recuperados por un paciente con una grave amnesia anterógrada.

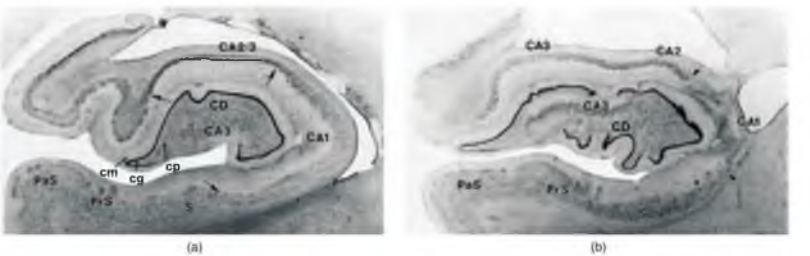


FIGURA 13.29 Lesión del campo CA1 provocada por anoxia
(a) Sección a través de un hipocampo normal. (b) Sección a través del hipocampo del paciente G. D. Las células piramidales del campo A1 (entre las dos flechas) han degenerado. (CD = circunvolución dentada; cg, cm, cp = capas de la circunvolución dentada; PaS = parasubículo; PrS = presubículo; S = subículo.)
(Tomado de Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., and Amaral, D. G. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16, 5233-5255. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

El paciente E. P. dio la siguiente respuesta cuando se le pidió que describiera un episodio de la época en que iba al colegio:

> «Cuando tenía 5 años, nos mudamos [...] al campo. Yo estaba muy emocionado y esperaba con ilusión el traslado. Recuerdo el camión que alquiló papá. No estaba muy lleno porque no teníamos muchos muebles. Cuando llegó el momento de irse, mamá subió al coche y siguió al camión. Yo fui en el camión con papá» (Reed y Squire, 1998, p. 3.951).

El paciente E. P. es también capaz de desenvolverse en el vecindario en el que creció, pero se encuentra totalmente perdido en el que se mudó después de volverse amnésico (Teng y Squire, 1999).

El hecho de que la amnesia retrógrada se extienda hacia el pasado durante un periodo de tiempo limitado sugiere que un proceso gradual, controlado por la formación hipocámpica, transforma los recuerdos en información permanente almacenada. Antes de que finalice esta transformación, se requiere a la formación hipocámpica que recupere dichos recuerdos. Más adelante, la recuperación de los recuerdos se puede realizar incluso si la formación hipocámpica ha resultado dañada. Bayley, Hopkins y Squire (2006) hicieron preguntas a personas con amnesia anterógrada y controles acerca de noticias famosas de los últimos 30 años. Encontraron que, cuanto más anterior en el tiempo era un suceso, menor era la amnesia retrógrada en los pacientes con daño cerebral. De hecho, su recuerdo de acontecimientos de hacía más de 15 años era aproximadamente igual de bueno que el de los controles. No obstante, la memoria de sucesos recientes estaba gravemente afectada (véase la ***Figura 13.30***).

Un estudio de neuroimagen funcional realizado por Smith y Squire (2009) encontró indicios a favor de una función diferenciada de la formación hipocámpica en recuerdos recientes y más antiguos. Usaron la misma prueba que Bayley, Hopkins y Squire con el fin de evocar recuerdos de distinta antigüedad en un grupo de personas con memoria normal. La recuperación de los recuerdos más cercanos en el tiempo provocaba la máxima activación del hipocampo, y la de los recuerdos más antiguos, la mínima. En la corteza frontal se observó el efecto contrario. Estos resultandos son coherentes con la propuesta de que los recuerdos almacenados inicialmente en el hipocampo se transfieren gradualmente a la corteza frontal (véase la ***Figura 13.31***).

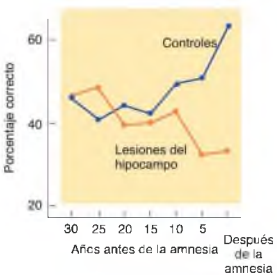


FIGURA 13.30 Amnesia retrógrada en pacientes con lesión del hipocampo

Las lesiones del hipocampo alteran aparentemente el almacenamiento gradual de la memoria a largo plazo. Los recuerdos de más de 15 años, aproximadamente, están relativamente preservados incluso en personas con amnesia retrógrada, lo que indica que el proceso de almacenamiento requiere entre 10 y 15 años para completarse.

(Datos tomados de Hopkins, and Squire, 2006.)

Memorias episódicas y memorias semánticas

Los datos sugieren que la memoria semántica y la memoria episódica son tipos distintos de memoria declarativa. Las **memorias episódicas** implican un contexto: incluyen información sobre cuándo y en qué condiciones sucedió un episodio concreto y el orden en que tuvieron lugar los sucesos del mismo. Las memorias episódicas son específicas en cuanto a un tiempo y a un lugar concreto, ya que un episodio —por definición— ocurre tan solo una vez. Las **memorias semánticas** involucran hechos, pero no incluyen información sobre el contexto en que estos se aprendieron. En otras palabras, las memorias semánticas son menos específicas que las memorias episódicas. Por ejemplo, saber que el Sol es una estrella implica una memoria menos específica que ser capaz de recordar cuándo, dónde y de quién se aprendió este hecho. Las memorias semánticas pueden adquirirse gradualmente, con el tiempo. Las memorias episódicas han de aprenderse de una vez.

La adquisición de ambas categorías principales de memoria declarativa —episódica y semántica— al parecer requiere la participación del hipocampo. Manns,

memoria episódica Memoria de una serie de percepciones o acontecimientos organizados temporalmente e identificados por un contexto particular.

memoria semántica Memoria de los hechos y de información general.

booksmedicos.org

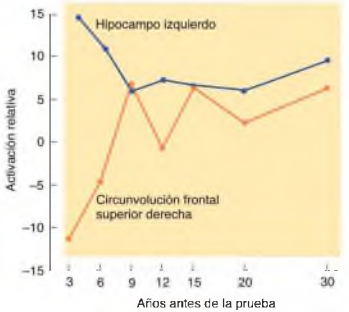


FIGURA 13.31 Función del hipocampo y la corteza cerebral en el almacenamiento de la memoria a largo plazo.

La neuroimagen funcional pone de manifiesto que la evocación de los recuerdos a largo plazo más cercanos activa el hipocampo más que la corteza de la circunvolución frontal superior, pero la evocación de recuerdos cada vez más antiguos activa menos el hipocampo y más la corteza, hasta que ambas regiones se activan aproximadamente por igual con recuerdos de 9 años de antigüedad.

Hopkins y Squire (2003) encontraron que cinco pacientes con una lesión limitada a la formación hipocámpica presentaban amnesia anterógrada tanto de información semántica como de información episódica.

Como se expuso anteriormente en este capítulo, la memoria perceptiva podría localizarse en la corteza sensitiva de asociación, regiones donde se producen las percepciones. Posiblemente, la memoria episódica, que consiste en una secuencia integrada de memorias perceptivas, también se localice allí. ¿Qué ocurre con la memoria semántica —memoria de información sobre hechos—? Sin duda, saber que el Sol es una estrella implica recuerdos diferentes que saber qué apariencia tiene. Así pues, la memoria semántica no consiste solo en memoria perceptiva. Una enfermedad neurodegenerativa, llamada **demencia semántica,** sugiere que el lóbulo temporal desempeña una importante función en el almacenamiento de la información semántica. La demencia semántica se debe a la degeneración de la neocorteza de la región anterolateral del lóbulo temporal lateral (Lambon Ralph y Patterson, 2008). Al menos en las fases iniciales del proceso degenerativo, la formación hipocámpica y el resto del lóbulo temporal medial no están afectados. Murre, Graham y Hodges (2001) han descrito el caso del paciente A. M., nacido en 1930 y estudiado por los investigadores entre los años 1994 y 1997.

A. M. era un hombre activo, inteligente, que había realizado el primer ciclo universitario de Ingeniería y una licenciatura en Ciencias. Trabajaba en una acreditada compañía, donde era responsable de dirigir a más de 450 empleados. Sus síntomas neurológicos empezaron por una dificultad progresiva para entender lo que decían los demás y encontrar las palabras apropiadas para expresarse. Cuando Murre y sus colaboradores conocieron a A. M., su habla era fluida y gramaticalmente correcta, pero con escaso significado.

> Examinador: ¿Puede hablarme de la época en que estuvo en el hospital?
>
> A. M.: Bueno, uno de los mejores lugares fue en abril del año pasado aquí (¡ja, ja!) y luego abril, mayo, junio, julio, agosto, septiembre y luego octubre, y luego abril hoy.
>
> Examinador: ¿Puede recordar el mes de abril del año pasado?
>
> A. M.: Abril del año pasado, aquella fue la primera vez, y eh, el lunes, por ejemplo, estaban examinando todo mi asunto, y aquella fue la primera vez, cuando mi cerebro fue, eh... , enseñado; ya me entiende, ya me entiende que barra del cerebro (señala la izquierda), no la, la otra estaba bien, pero esa estaba hecha un asco, así que hicieron eso y luego haciendo todo como eso, como así y quizá un poco mejor de como hago ahora (indica la exploración con escáner moviendo las manos sobre la cabeza) (Murre, Graham y Hodges, 2001, p. 651).

La pérdida de información semántica del paciente A. M. repercutió notablemente en sus actividades cotidianas. Parecía no comprender la función de los objetos corrientes. Por ejemplo, sostenía un paraguas cerrado horizontalmente sobre la cabeza durante una tormenta y le llevaba a su mujer un cortacésped cuando le pedía una escalera. Ponía azúcar en una copa de vino y yogur en una loncha de salmón descongelado crudo, y se los comía. Sin embargo, tenía algunos comportamientos sorprendentemente complejos. Puesto que no podía confiarse en él para que condujera un coche, su mujer quitó a hurtadillas las llaves del coche de su llavero. Se percató de que faltaban y en vez de protestar (posiblemente, se dio cuenta de que no serviría de nada), a su vez quitó a hurtadillas las llaves del coche del

demencia semántica Pérdida de memoria semántica debida a una degeneración progresiva de la neocorteza de la región lateral del lóbulo temporal.

booksmedicos.org

llavero de ella, fue a un cerrajero y mandó hacer una copia.

Aunque su memoria semántica estaba gravemente afectada, su memoria episódica era sorprendentemente buena. Los investigadores refirieron que, aunque su demencia había avanzado hasta el punto de aproximarse al límite crítico en pruebas de información semántica, contestó a una llamada telefónica dirigida a su mujer, que estaba fuera de casa. Cuando ella regresó, recordó decirle que le habían telefoneado.

Como puede verse, los síntomas de la demencia semántica son bastante diferentes de los de la amnesia anterógrada. La información semántica se pierde, pero la memoria episódica de los acontecimientos recientes se conserva. La formación hipocámpica y la corteza límbica del lóbulo temporal medial parecen estar implicadas en la consolidación y recuperación de memorias declarativas, tanto episódicas como semánticas; pero las memorias semánticas, en sí mismas, parece que se almacenan en la neocorteza —en particular, en la neocorteza de la región anterolateral del lóbulo temporal—. Pobric, Jefferies y Lambon Ralph (2007) encontraron que la estimulación magnética transcraneal del lóbulo temporal anterior izquierdo, que altera la actividad neural normal de dicha región, producía los síntomas de la demencia semántica. Los sujetos tenían dificultades para denominar dibujos de objetos y para comprender el significado de las palabras, pero no para realizar otras tareas, no semánticas, como decir cifras de seis dígitos y emparejar números grandes según su tamaño aproximado.

Memoria espacial

Antes se comentó en este capítulo que el paciente H. M. era incapaz de orientarse en su entorno tras mudarse de la casa donde vivía antes de la amnesia. Aunque la información espacial no necesita relatarse (podemos demostrar nuestra memoria topográfica yendo correctamente de un sitio a otro), las personas con amnesia anterógrada no pueden consolidar la información relativa a la localización de habitaciones, pasillos, edificios, carreteras y otros elementos importantes de su entorno.

Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial producen el deterioro más acentuado de la memoria espacial, pero también las lesiones limitadas al hemisferio derecho pueden causar problemas significativos. Por ejemplo, Luzzi y cols. (2000) informaron del caso de un hombre con una lesión en la circunvolución parahipocámpica derecha que perdió la capacidad de orientarse en un nuevo entorno. La única manera en la que podía encontrar su habitación era contando las puertas desde el extremo del *hall* o viendo un lienzo rojo que estaba colocado encima de su mesilla de noche.

En estudios de neuroimagen funcional se ha comprobado que la formación hipocámpica derecha se activa cuando se está recordando o realizando una tarea de orientación espacial. Por ejemplo, Maguire, Frackowiak y Frith (1997) pidieron a conductores de taxis de Londres que describieran las rutas que habrían tomado para conducir de un lugar a otro. Las pruebas de neuroimagen funcional realizadas mientras describían la ruta mostraron activación de la formación hipocámpica derecha. Los conductores de taxi de Londres realizan un adiestramiento intensivo para aprender cómo pilotar eficazmente por dicha ciudad; de hecho, este entrenamiento dura aproximadamente 2 años y los conductores reciben su licencia solo después de superar una serie de rigurosos exámenes. Sería de esperar que este aprendizaje topográfico produjera ciertos cambios en varias zonas de su cerebro, incluida la formación hipocámpica. De hecho, Maguire y cols. (2000) encontraron que el volumen de la región posterior del hipocampo de los taxistas londinenses era mayor que el de los sujetos de control. Más aún, cuanto más tiempo había desempeñado un taxista su oficio, mayor era el volumen de su hipocampo posterior derecho. Como veremos más adelante en este capítulo, la región dorsal del hipocampo de la rata (que corresponde a la región posterior del hipocampo de los seres humanos) contiene *células de lugar*—neuronas que están directamente implicadas en orientarse en el espacio—.

Iaria y cols. (2003) entrenaron sujetos para navegar por un laberinto a través de un sistema informatizado de realidad virtual que les permitió aprender un laberinto ya fuera mediante pistas espaciales a distancia o mediante una serie de giros. Aproximadamente la mitad de los sujetos se sirvieron espontáneamente de las pistas espaciales y la otra mitad aprendió espontáneamente a realizar una secuencia de ubicaciones específicas. La neuroimagen funcional mostró que el hipocampo se activaba en los sujetos que siguieron la *estrategia espacial*, mientras que el núcleo caudado se activaba en los sujetos que siguieron la *estrategia de respuestas*. Además, en un estudio de neuroimagen estructural realizado por Bohbot y cols. (2007), se encontró que las personas que tendían a seguir la estrategia espacial en un laberinto virtual tenían un hipocampo de tamaño mayor que la media, mientras que las que tendían a seguir estrategias de respuesta tenían un núcleo caudado mayor que la media. (Recuérdese que el núcleo caudado, parte de los núcleos basales, interviene en el aprendizaje estímulo-respuesta.) La Figura 13.32 muestra la relación entre el rendimiento en los ensayos de la prueba que solo pudieron realizarse utilizando una estrategia de respuesta. Como puede verse, cuanto mayor es el núcleo caudado de una persona (y menor es el hipocampo), menor número de errores comete dicha persona (véase la ***Figura 13.32***).

booksmedicos.org

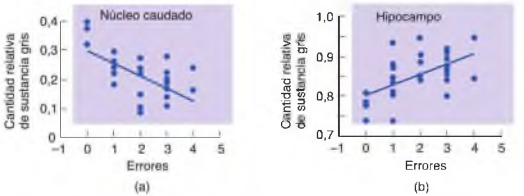


FIGURA 13.32 Estrategia espacial y estrategia de respuesta

Relación entre la cantidad de sustancia gris del hipocampo (*derecha*) y del núcleo caudado (*izquierda*) y los errores cometidos en los ensayos de la prueba en un laberinto virtual que pudieron realizarse utilizando solo una respuesta de estrategia. Se observó que, a mayor densidad del núcleo caudado, mejor rendimiento; mientras que, a mayor densidad del hipocampo, peor rendimiento.

(Tomado de Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., et al. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 10078-10083. Reproducido con autorización.)

Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

El descubrimiento de que las lesiones hipocámpicas producen amnesia anterógrada en seres humanos suscitó el interés por determinar cuál es exactamente el papel que juega esta estructura en el proceso de aprendizaje. Para impulsar ese interés, los investigadores han ideado tareas que requieren aprendizaje relacional, y los animales de laboratorio con lesiones hipocámpicas presentan dificultades para realizar dichas tareas, al igual que los seres humanos.

PERCEPCIÓN ESPACIAL Y APRENDIZAJE

Hemos visto que las lesiones hipocámpicas alteran la capacidad de seguir la pista de la localización espacial y recordarla. Por ejemplo, H. M. nunca aprendió a encontrar el camino a su casa cuando sus padres se mudaron de domicilio después de que le operaran. Los animales de laboratorio presentan problemas de orientación similares. Morris y cols. (1982) idearon una tarea que otros investigadores han adoptado como prueba habitual para evaluar la capacidad espacial de los roedores. La tarea requiere que la rata encuentre una ubicación espacial determinada basándose solo en claves visuales localizadas fuera del dispositivo experimental. Este «laberinto» está formado por una piscina circular de 1,3 metros de diámetro, que contiene una mezcla de agua y una sustancia que aumenta la opacidad del agua, como puede ser leche en polvo. Este tipo de agua no deja ver la localización de una pequeña plataforma, situada justo debajo de la superficie del líquido. Los experimentadores introdujeron a las ratas en el agua lechosa y las dejaron nadar hasta que encontraron la plataforma oculta y se subieron a ella. En cada ensayo se dejó partir a las ratas desde un punto de salida diferente. Después de unos pocos ensayos, las ratas normales aprendieron a nadar directamente hasta la plataforma oculta desde dondequiera que hubieran partido.

El laberinto de agua de Morris requiere aprendizaje relacional: para «navegar» por el laberinto, los animales consiguen orientarse por la localización relativa de estímulos que están fuera del laberinto —muebles, ventanas, puertas, etc.—. Pero el laberinto puede utilizarse también para estudiar el aprendizaje estímulo-respuesta, que no es un aprendizaje relacional. Si se suelta siempre a los animales en el mismo punto de partida, aprenden a dirigirse hacia una determinada dirección, por ejemplo, hacia una determinada pista o señal que pueden ver por encima del panel del laberinto (Eichenbaum, Stewart y Morris, 1990).

Si a una rata con lesión del hipocampo se la deja partir siempre del mismo punto de salida, aprende esta tarea estímulo-respuesta, de tipo no relacional, casi tan bien como una rata normal. Pero si en cada ensayo se la deja partir desde un nuevo punto, nada de un modo que parece errático hasta que finalmente encuentra la plataforma (véase la ***Figura 13.33***).

Muchos tipos diferentes de estudios han confirmado la importancia del hipocampo en el aprendizaje espacial. Por ejemplo, Gagliardo, Ioalé y Bingman (1999) encontraron que las lesiones hipocámpicas alteraban el sentido de la orientación en palomas mensajeras. Las lesiones no alteraron la capacidad de estas aves para servirse de la posición del sol en un momento concreto del día, como brújula que indica dónde está su palomar. En lugar de ello, las lesiones afectaron su capacidad para seguir la pista de dónde se hallaban cuando estaban cerca del final de su vuelo —momento en que las aves empiezan a servirse de señales que les resultan familiares para determinar dónde están—. Tras una revisión bibliográfica, Sherry, Jacobs y Gaulin (1992) indicaron que las

booksmedicos.org

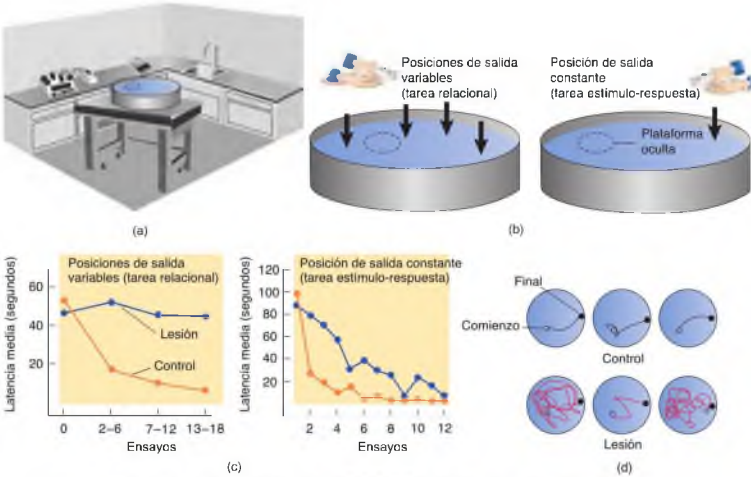


FIGURA 13.33 Laberinto de agua de Morris

(a) Las claves ambientales presentes en la habitación aportan información que permite a los animales orientarse en el espacio. (b) Dependiendo de la tarea, la posición de salida era variable o fija. Normalmente, se liberaba a las ratas en un punto de salida diferente en cada ensayo. Si se las dejaba partir del mismo punto cada vez, las ratas podían aprender a encontrar la plataforma oculta mediante aprendizaje estímulo-respuesta. (c) Ejecución de las ratas normales y de las ratas con lesiones en el hipocampo, utilizando puntos de partida variables y fijos. Las lesiones del hipocampo dificultan el aprendizaje de la tarea relacional. (d) Muestras representativas de las rutas que siguieron las ratas normales y las ratas con lesiones hipocámpicas en la tarea relacional.

(Adaptado de Eichenbaum, H. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2000, 1, 41-50. Data from Eichenbaum et al., 1990.)

especies de aves y de roedores que normalmente almacenan semillas en escondrijos y más tarde las buscan (cuya memoria de localización espacial es excelente) tienen una formación hipocámpica más desarrollada que los animales sin tal capacidad.

CÉLULAS DE LUGAR DE LA FORMACIÓN HIPOCÁMPICA

Uno de los descubrimientos más intrigantes sobre la formación hipocámpica fue el realizado por O'Keefe y Dostrovsky (1971), quienes registraron la actividad de células piramidales individuales del hipocampo cuando un animal se desplazaba en su entorno. Los experimentadores encontraron que algunas neuronas descargaban con alta frecuencia únicamente cuando la rata se hallaba en un lugar determinado. Diferentes neuronas tenían diferentes *campos receptores espaciales;* es decir, respondían cuando los animales estaban en ubicaciones diferentes. Una neurona determinada podía descargar 20 veces por segundo cuando el animal se hallaba en un lugar determinado, pero solo unas pocas veces por hora cuando se hallaba en otra parte. Por razones obvias, a estas neuronas se las denominó **células de lugar.**

La Figura 13.34 muestra el camino (líneas grises) recorrido por una rata mientras exploraba un recinto cuadrado. Los puntos rojos indican la descarga de una célula de lugar hipocámpica individual que, como puede ver, se activaba básicamente cuando la rata estaba en una localización concreta (Derdikman y Moser, 2010) (véase la ***Figura 13.34***).

Cuando se sitúa a una rata en una cámara simétrica, donde hay pocas claves que ayuden a distinguir una parte del aparato instrumental de otra, el animal tiene que mantenerse al tanto de dónde está basándose en los

▷ **célula de lugar** Neurona que se activa cuando el animal se halla en un lugar particular del entorno. Lo más frecuente es que se localice en la formación hipocámpica.

booksmedicos.org

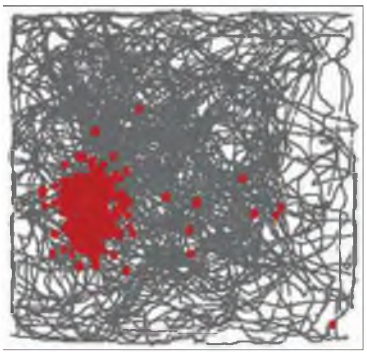


FIGURA 13.34 Actividad de una célula de lugar hipocámpica

Las líneas grises marcan el camino que siguió una rata al explorar un recinto cuadrado. Los puntos rojos indican la descarga de una célula determinada en la formación hipocámpica. Como puede observar, esta célula prefería una localización determinada.

(Tomado de Derdikman, D., and Moser, E. I. *Trends in Cognitive Science*, 2010, 14, 561-568. Reproducido con autorización.)

objetos que ve (o en lo que oye) en el entorno externo al laberinto. Los cambios en estos elementos afectan a la frecuencia de descarga de las células de lugar de las ratas, así como a su capacidad de navegación. Cuando los experimentadores mueven los objetos por grupos, manteniendo su posición relativa entre ellos, los animales sencillamente vuelven a orientar su respuesta conforme a ello. Sin embargo, cuando los experimentadores cambian los estímulos de manera que quedan dispuestos en un orden diferente, el comportamiento de los animales (y el disparo de sus células de lugar) se altera. (Imaginemos lo desorientados que estaríamos si entráramos en una habitación familiar y encontráramos que las ventanas, las puertas y los muebles están en un lugar distinto del acostumbrado.)

El hecho de que las neuronas de la formación hipocámpica tengan campos receptores espaciales no significa que cada neurona codifique una localización particular. En vez de ello, esta información, sin duda, se representa mediante determinadas *pautas* de actividad en circuitos formados por una gran cantidad de neuronas de la formación hipocámpica. En roedores, la mayoría de las células de lugar hipocámpicas se encuentran en la región dorsal del hipocampo, la cual corresponde a la región posterior del hipocampo en seres humanos (Best, White y Minai, 2001).

Los datos existentes indican que la descarga de células de lugar hipocámpicas parece reflejar la ubicación en que un animal «cree» que está. Skaggs y McNaughton (1998) construyeron un aparato con dos cámaras casi idénticas, comunicadas por un pasaje. Cada día se colocaba a las ratas en una de las cámaras y se registraba la actividad de las células de lugar hipocámpicas mediante una serie de electrodos colocados en su cerebro. Cada día se ponía a cada rata en la misma cámara. Algunas de las células de lugar presentaron pautas de actividad similares en cada una de las cámaras y otras mostraron pautas distintas. Esto sugiere que el hipocampo «se daba cuenta» de que había dos compartimentos diferentes, pero también «reconocía» la semejanza entre ellos. Luego, el último día del experimento, los investigadores colocaron a las ratas en la otra cámara del aparato —por ejemplo, si a una rata se la ponía habitualmente en la cámara norte, se la cambiaba a la cámara sur—. La pauta de descarga de las células de lugar en, al menos, la mitad de las ratas indicó que el hipocampo «creía» que era la cámara habitual —la del norte—. Sin embargo, una vez que la rata dejaba la cámara y salía al pasillo, veía que para entrar en la otra tenía que girar a la izquierda y no a la derecha. Al parecer, el animal se daba cuenta de su error, ya que durante el resto de esa sesión las neuronas descargaban del modo adecuado. Presentaban la pauta «norte» en la cámara norte, y la pauta «sur» en la cámara sur (véase la ***Figura 13.35***).

Según parece, el hipocampo recibe su información espacial del lóbulo parietal a través de la corteza entorrinal. Sato y cols. (2006) encontraron que las neuronas de la región medial de la corteza parietal del mono mostraban actividad asociada con movimientos específicos en localizaciones específicas a medida que los animales navegaban con una palanca de control en un entorno virtual. (Sí, también los monos pueden aprender a jugar en juegos de ordenador.) Cuando los investigadores suprimieron la actividad de la corteza parietal con una infusión de muscimol, los animales se perdían. Quirk y cols. (1992) hallaron que neuronas de la corteza entorrinal tienen campos receptores espaciales, aunque estos campos no están tan bien definidos como los de las células piramidales del hipocampo. El daño de la corteza entorrinal altera los campos receptores espaciales de las células de lugar del hipocampo y afecta a la capacidad del animal de orientarse en tareas espaciales (Miller y Best, 1980).

Desde el descubrimiento de las células de lugar, los investigadores han encontrado que la región hipocámpica también contiene *células de cuadrícula, células de dirección de la cabeza* y células del borde, todas ellas presentes en la corteza entorrinal. Las células de cuadrícula muestran una cobertura cristaloide y dispuesta homogéneamente de todo el entorno en el que está situado el animal (Derdikman y Moser, 2010) (véase la

booksmedicos.org

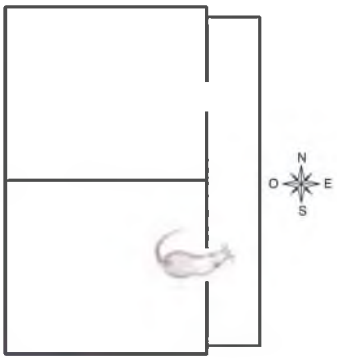


FIGURA 13.35 Cámaras empleadas en el estudio de Skaggs y McNaughton (1998)

Las células de lugar reflejan el lugar donde el animal «cree» que está ubicado. Puesto que habitualmente se situaba a la rata en la cámara norte, sus células de lugar hipocámpicas respondieron como si estuviera allí cuando un día se la colocó en la cámara sur. Sin embargo, en cuanto asomó la cabeza al pasillo vio que la otra cámara se situaba a su izquierda, de modo que «se dio cuenta» de que había estado en la cámara sur. Desde entonces, la pauta de descarga de las células de lugar hipocámpicas reflejó con precisión en qué cámara se encontraba el animal.

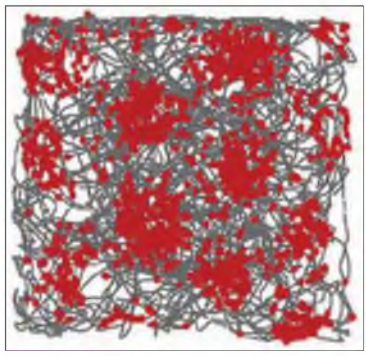


FIGURA 13.36 Actividad de una célula de cuadrícula del hipocampo

Esta célula se activaba cuando la rata pasaba por uno de los grupos de puntos dispuestos en forma de cuadrícula en el recinto.

(Tomado de Derdikman, D., and Moser, E. I. *Trends in Cognitive Science*, 2010, 14, 561-568. Reproducido con autorización.)

edilibros.com

Figura 13.36). Las células del borde se activan cuando el animal está cerca de una o más fronteras del entorno, como las paredes de una caja. La Figura 13.37 presenta la tasa de activación de una célula del borde en una cámara cuadrada, y en la misma cámara alargada en dirección horizontal o vertical (Solstad y cols., 2008). Como puede ver, esta célula siguió descargando a lo largo de la pared situada a la derecha (véase la ***Figura 13.37***).

Las células de dirección de la cabeza se activan sencillamente cuando la cabeza apunta a una dirección determinada respecto a las claves distantes en un entorno particular. Cuando el animal se gira, se activan distintas células, según la dirección de la mirada del animal. Estas células no reflejan la localización del animal en el entorno, solo la dirección de su cabeza. La información aportada por todas estas células evidencia claramente la localización del animal y la dirección de su cabeza, y toda esta información es accesible a otras regiones encefálicas. En realidad, la información es accesible a los investigadores que implantan microelectrodos de matrices múltiples en el encéfalo de un animal. Una vez que el ordenador correlaciona la actividad de estas células con la localización del animal mientras explora su entorno, puede usar la actividad neuronal para dibujar un gráfico que represente los movimientos del animal. Como veremos, si el animal está durmiendo o descansando sin moverse, el ordenador también dibuja un gráfico de los movimientos «imaginarios» del animal. (Es posible que el término movimientos «virtuales» implique menos conjeturas acerca de los pensamientos de un animal.) Más adelante volveré a mencionar este fenómeno.

La actividad de los circuitos de las células de lugar hipocámpicas proporciona información sobre algo más que el espacio. Wood y cols. (2000) adiestraron a ratas en una tarea de alternancia espacial en un laberinto en T. La tarea requería que la rata entrara en el brazo izquierdo y en el derecho en ensayos alternativos; cuando así lo hacía, se le daba una ración de alimento en una jaula «meta», situada en los extremos de los brazos de la T. Unos pasillos conectados a las jaulas meta llevaban de vuelta al brazo principal del laberinto en T, donde comenzaba el ensayo siguiente (véase la ***Figura 13.38***).

Wood y sus colaboradores registraron la actividad de células piramidales del campo CA1 y, como se esperaba, encontraron que diferentes células descargaban cuando la rata se encontraba en diferentes partes del laberinto. No obstante, dos tercios de las neuronas disparaban diferencialmente en el brazo principal de la T en los ensayos a la izquierda y en los ensayos a la derecha. En

booksmedicos.org

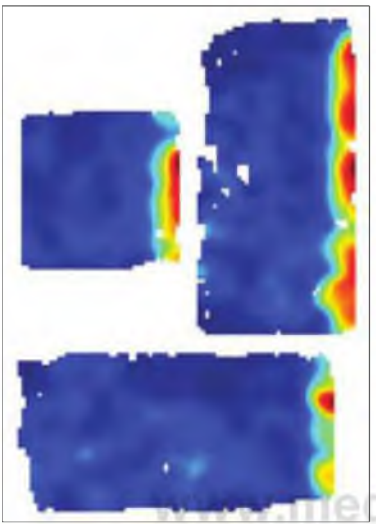


FIGURA 13.37 Actividad de una célula del borde del hipocampo

La tasa de activación de esta célula está indicada por el color; los tonos más «cálidos» representan la tasa de activación máxima. Como puede observar, la célula descargaba preferentemente cuando el animal estaba situado a lo largo del margen derecho del recinto rectangular, independientemente de las dimensiones de este.

(Tomado de Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., et al. *Science*, 2008, 322, 1865-1868. Reproducido con autorización.)

FIGURA 13.38 Laberinto utilizado en el estudio de Wood y cols. (2000)

Se entrenó a las ratas para que giraran a la derecha y a la izquierda, en ensayos alternativos, en el extremo del brazo principal del laberinto en T. La pauta de descarga de las células de lugar hipocámpicas con campos receptores espaciales en el brazo principal del laberinto fue diferente en los ensayos en que los animales giraban a la izquierda o a la derecha.

(Adaptado de Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., and Eichenbaum, H. *Neuron*, 2000, 27, 623-633.)

www.medilibros.com

otras palabras, las células no solo codificaban la localización de la rata en el laberinto, sino que también indicaban si la rata iba a girar a la derecha o a la izquierda después de alcanzar el punto elegido. Así pues, las células piramidales de CA1 codifican tanto la localización actual como el destino al que se pretende llegar.

PAPEL DE LA FORMACIÓN HIPOCÁMPICA EN LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

Ya hemos revisado los datos aportados por los estudios de neuroimagen funcional y los del efecto de lesiones cerebrales en seres humanos, datos que indican que la formación hipocámpica participa en la consolidación de la memoria relacional y su transferencia a la corteza cerebral. Los estudios con animales de laboratorio apoyan esta conclusión. Por ejemplo, Maviel y cols. (2004) entrenaron a ratones en el laberinto de agua de Morris y luego comprobaron su memoria sobre la localización de la plataforma. Justo antes de examinar el rendimiento del animal, los investigadores desactivaron temporalmente regiones específicas del cerebro de aquel mediante infusiones intracerebrales de lidocaína, un anestésico local. Si el hipocampo se desactivaba 1 día después del entrenamiento, el ratón no recordaba la tarea. Sin embargo, si el hipocampo se desactivaba 30 días después del entrenamiento, el rendimiento era normal. Por el contrario, la inactivación de varias regiones de la corteza cerebral deterioraba la capacidad de recuperación de recuerdos a los 30 días después del tratamiento, pero no 1 día después de este. Estos hallazgos indican que el hipocampo es necesario para la información espacial aprendida recientemente, pero no para la que se aprendió 30 días antes. Los datos sugieren, asimismo, que en algún momento durante esos 30 días la corteza cerebral intervino en la retención de esta información (véase la ***Figura 13.39***).

Como se expuso en el Capítulo 9, el sueño de ondas lentas facilita la consolidación de la memoria declarativa en sujetos humanos, mientras que el sueño REM facilita la consolidación de las memorias no declarativas. Una de las ventajas de registrar la actividad de las células de lugar del hipocampo mientras los animales realizan

booksmedicos.org

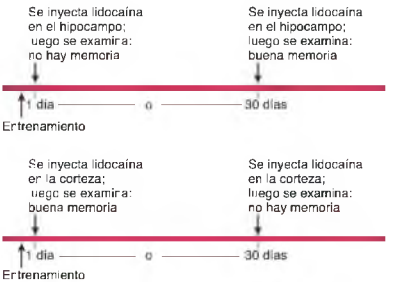


FIGURA 13.39 Descripción esquemática del experimento de Maviel y cols. (2004)

una tarea espacial es que los investigadores pueden detectar diferentes pautas de actividad de esas células que cambian cuando los animales se desplazan a través de distintos entornos o «piensan» en moverse por ellos. Las repeticiones virtuales de los movimientos en un entorno se producen mayormente durante el sueño de ondas lentas, pero también tienen lugar cuando el animal está tranquilamente sentado en el laberinto o en su jaula. Estos episodios de repetición se producen durante los **complejos ondas rápidas-oscilaciones de alta frecuencia (COROAF),** periodos de oscilaciones intensas de frecuencia elevada que tienen su origen en los campos CA1 y CA3 del hipocampo y se propagan a la corteza cerebral (Taxidis y cols., 2011). En los COROAF, las células de lugar hipocámpicas recrean las secuencias de activación que aparecieron cuando estaban aprendiendo a recorrer un laberinto. Es posible recrear las secuencias a una velocidad mucho mayor que la empleada por el animal cuando estaba corriendo realmente por el laberinto (Karlsson y Frank, 2009), y las secuencias pueden discurrir hacia adelante o hacia atrás (Diba y Buzsáki, 2007). Cuando el animal aprende una tarea espacial nueva, las secuencias recreadas durante los COROAF reflejan el camino nuevo que acaba de aprender (Dupret y cols., 2010). Presumiblemente, la recreación de los movimientos que tiene lugar durante los COROAF refleja la memoria de secuencias conductuales previas y facilita la consolidación de estos recuerdos en la corteza cerebral. De hecho, Peyrache y cols. (2009) encontraron que los patrones de activación neuronal de la corteza prefrontal observados durante el entrenamiento volvían a aparecer con la presencia de COROAF mientras los animales estaban dormidos.

Girardeau y cols. (2009) encontraron indicios que respaldan en gran medida la hipótesis de que los COROAF participan en el aprendizaje. Estos investigadores entrenaron a ratas en una tarea de memoria espacial cuyo aprendizaje tarda varios días, y que experimentos previos han demostrado que exige un hipocampo intacto. Después de la sesión de entrenamiento diaria, los autores bloquearon la aparición de COROAF aplicando un pulso único de estimulación eléctrica a la comisura hipocámpica ventral (haz de fibras que conecta la formación hipocámpica izquierda con la derecha) cada vez que aparecía un COROAF. Los animales control recibieron el mismo número de pulsos de estimulación eléctrica, pero administrados cuando no se estaba produciendo un COROAF. Impedir los COROAF durante este periodo en los animales de experimentación interfería con su capacidad de aprender la tarea.

RECONSOLIDACIÓN DE LAS MEMORIAS

¿Qué ocurre con las memorias de los acontecimientos según pasa el tiempo? Resulta evidente que, si aprendemos algo nuevo sobre una cuestión en particular, nuestros recuerdos referentes a esa cuestión han de modificarse de alguna manera. Por ejemplo, como se mencionó antes en este capítulo, si un amigo cambia de peinado o si cambia las gafas por lentillas, nuestra memoria visual de dicha persona cambiará en consecuencia. Si aprendemos más sobre algo —por ejemplo, la distribución de un vecindario desconocido hasta el momento—, adquiriremos una cantidad cada vez mayor de memorias interconectadas. Estos ejemplos indican que las memorias pueden alterarse o conectarse con memorias más recientes. En los últimos años, los investigadores han estado investigando un fenómeno conocido como **reconsolidación,** que al parecer participa en la modificación de las memorias a largo plazo.

Como se verá en el Capítulo 16, uno de los efectos colaterales del procedimiento llamado terapia electroconvulsiva es un periodo de amnesia retrógrada. El procedimiento, que se utiliza para tratar casos de depresión grave, consiste en aplicar una corriente eléctrica mediante electrodos situados sobre el cuero cabelludo de una persona. La corriente activa tantas neuronas cerebrales que produce convulsiones. Posiblemente, las convulsiones borren las memorias a corto plazo existentes en ese momento y, por lo tanto, impiden que se consoliden.

▷ **complejo de ondas rápidas-oscilaciones de alta frecuencia (COROAF)** Periodo de oscilaciones intensas de alta frecuencia que se originan en los campos CA1 y CA3 del hipocampo y se propagan a la corteza cerebral; están implicados en la recreación de información adquirida en periodos de vigilia durante el sueño de ondas lentas.

reconsolidación Proceso de consolidación de la memoria que ocurre posteriormente a la consolidación original y que puede ser desencadenado por algo que recuerde al estímulo original. Se piensa que proporciona los medios para modificar los recuerdos existentes.

booksmedicos.org

Misanin, Miller y Lewis (1968) encontraron que las memorias a largo plazo, que normalmente resultan afectadas por las convulsiones, eran vulnerables a la alteración provocada por el electrochoque (terapia electroconvulsiva o TEC) si no se presentaba primero un recordatorio de la experiencia del aprendizaje original. Los investigadores encontraron que si la TEC se aplicaba justo después de una experiencia de aprendizaje, impedía la consolidación, pero no si se aplicaba 1 día después. Al parecer, las convulsiones que ocurrieron inmediatamente después del entrenamiento alteraron la actividad cerebral que se inició en la sesión de entrenamiento y, consecuentemente, interfirieron la consolidación. Las convulsiones que ocurrieron el día siguiente no tuvieron efecto, dado que la memoria ya se había consolidado. Sin embargo, si al animal se le presentaba un estímulo «recordatorio» 1 día después del entrenamiento, lo que presumiblemente reactivaba la memoria, el tratamiento con TEC aplicado inmediatamente después provocaba amnesia de dicha tarea cuando se examinaba al animal al día siguiente. La reactivación de la memoria la hace susceptible de ser alterada (véase la ***Figura 13.40***).

Un estudio realizado por Ben Mamou, Gamache y Nader (2006), encontró que el proceso de reconsolidación requiere potenciación a largo plazo. Los investigadores descubrieron que la inyección de *anisomicina*, sustancia que impide la síntesis de las proteínas y que, consecuentemente, interfiere en la consolidación de la memoria, alteraría la memoria de una tarea de evitación aprendida previamente solo en el caso de que se presentara un estímulo recordatorio. Sin embargo, si se infundía primero en la amígdala (la región involucrada en el aprendizaje de esa tarea) una inyección de un antagonista del receptor NMDA, la anisomicina no ejercía efecto alguno sobre la memoria, incluso si se presentaba un estímulo recordatorio. Estos resultados indican que, cuando se impide la plasticidad sináptica, no puede darse la reconsolidación. Así pues, la reconsolidación requiere potenciación a largo plazo.

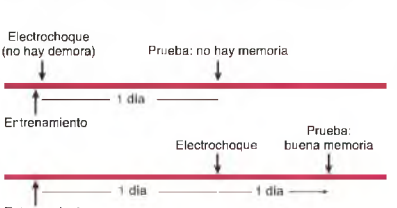


FIGURA 13.40 Descripción esquemática del experimento de Misanin, Miller y Lewis (1968)

El estudio de Misanin, Ben Mamou y sus colaboradores implicaba un aprendizaje estímulo-respuesta. Estudios más recientes han encontrado que memorias de tipo relacional a largo plazo, bien consolidadas, son también susceptibles de ser alteradas. Posiblemente, el proceso de reconsolidación, que implica fenómenos neurales similares a los responsables de la consolidación original, hace posible que memorias establecidas se alteren o se unan a nueva información (Nader, 2003). (¿Recuerda que se comentó que ver a un amigo con un nuevo peinado podría alterar la memoria visual que se tiene de dicha persona?) Los acontecimientos que interfieren en la consolidación, como la interrupción de la síntesis proteica, también interfieren en la reconsolidación, e incluso pueden borrar memorias o al menos hacerlas inaccesibles. Por ejemplo, Debiec y cols. (2010) entrenaron a ratas en dos tareas de condicionamiento de miedo. Emparejaron dos tonos distintos (ECa y ECb) con descargas eléctricas aplicadas en dos partes diferentes del cuerpo (EIa y EIb). Tras el entrenamiento, administraron aleatoriamente solo una de las descargas (EIa o EIb) a cada animal, seguidas de una inyección de anisomicina o placebo en la amígala lateral. Al día siguiente, comprobaron la retención de las respuestas condicionadas en los animales. Encontraron que los animales *no* producían el congelamiento cuando presentaban el tono emparejado con el EI administrado inmediatamente antes de la inyección de anisomicina el día anterior. O, dicho de otro modo, la presentación de una de las descargas «reabría» la memoria del EC-EI para una posible reconsolidación, lo que provocaba que el nexo del recuerdo fuera frágil. El bloqueo de la síntesis proteica impedía que el recuerdo volviera a su estado original (véase la ***Figura 13.41***).

PAPEL DE LA NEUROGÉNESIS HIPOCÁMPICA EN LA CONSOLIDACIÓN

Como vimos en el Capítulo 3, se pueden producir nuevas neuronas en el hipocampo y en el bulbo olfativo de un cerebro adulto. Las células madre (hemocitoblastos) localizadas en la zona subgranular del hipocampo se dividen y, en las ratas, dan origen a 5.000-10.000 células granulares al día, que migran a la circunvolución dentada y proyectan sus axones a lo largo del tracto de fibras musgosas. Las nuevas neuronas establecen conexiones con otras neuronas de la circunvolución dentada y con neuronas del campo CA3 (Kempermann, Wiskott y Gage, 2004; Shors, 2009) (véase la ***Figura 13.42***).

Gould y cols. (1999) entrenaron a ratas en dos versiones del laberinto de agua de Morris: uno requería aprendizaje relacional y el otro tan solo aprendizaje

booksmedicos.org

estímulo-respuesta. El entrenamiento en la tarea relacional, que implica al hipocampo, duplicó la cantidad de neuronas recientemente originadas en la circunvolución dentada, mientras que el entrenamiento en la tarea estímulo-respuesta, que no implica al hipocampo, no tuvo efecto en la neurogénesis. La mayoría de las neuronas nuevas muere en unas semanas, pero, si el animal aprende algo nuevo, muchas de ellas sobreviven.

Los datos científicos también apuntan a que las neuronas nuevas de la circunvolución dentada participan en el aprendizaje. Tronel y cols. (2010) describieron

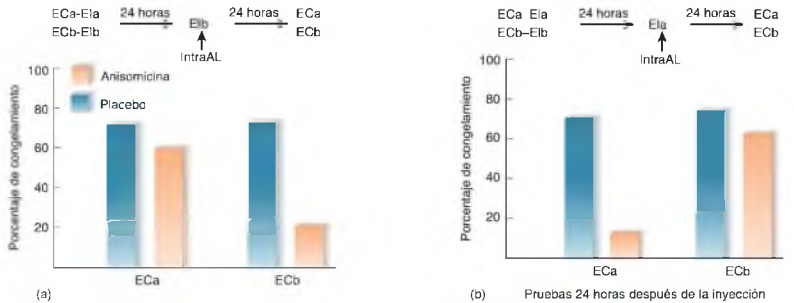


FIGURA 13.41 Reconsolidación y borrado de la memoria

Se entrenó a las ratas en dos tareas de condicionamiento de miedo, con dos tonos distintos (ECa y ECb) emparejados con descargas en dos partes diferentes del cuerpo (Ela y Elb). Un día después, volvía a presentarse una de las descargas, seguida de la inyección de un inhibidor de la síntesis proteica (anisomicina) en la amígdala lateral. Al día siguiente, se hicieron pruebas de los animales usando ambos tonos.

(Basado en datos de Debiec et al., 2010.)

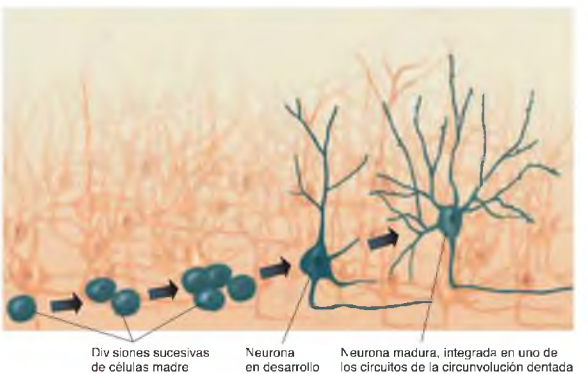


FIGURA 13.42 Neurogénesis en el adulto

En la zona subgranular del hipocampo, las células madre se dividen y dan origen a células granulosas, que migran a la circunvolución dentada.

booksmedicos.org

que la maduración de los árboles dendríticos de neuronas nuevas y su integración en circuitos neuronales del hipocampo se aceleraban cuando los animales eran entrenados en una tarea de aprendizaje espacial. También descubrieron que la inyección de AP5 (bloqueante de NMDA) en el ventrículo lateral no afectaba a la tasa de neurogénesis, pero sí entorpecía el aprendizaje e impedía la aparición de las modificaciones normales inducidas por el aprendizaje en la neurogénesis. Estos resultados indican que la potenciación a largo plazo interviene en la incorporación de neuronas recién formadas a circuitos que almacenan recuerdos nuevos.

Aunque la función de la neurogénesis en el bulbo olfativo no ha sido tan investigada, ciertos indicios indican que la neurogénesis en esta región también está implicada en el aprendizaje. Nissant y cols. (2009) encontraron que era posible inducir PLP en neuronas nuevas del bulbo olfativo poco después de su llegada a esta área, pero que esta capacidad declinaba a medida que las neuronas envejecían. Belnoue y cols. (2011) descubrieron que las neuronas recién formadas en el bulbo olfativo participaban en el aprendizaje olfativo.

Aún no sabemos por qué solo hay neurogénesis en dos zonas del encéfalo. Si es útil allí, ¿por qué no tiene lugar en el resto?

RESUMEN INTERMEDIO

Aprendizaje relacional

El daño cerebral puede producir amnesia anterógrada, que consiste en la incapacidad de recordar acontecimientos que ocurrieron después de que tuviera lugar el daño, aunque la memoria a corto plazo (como la que se necesita para mantener una conversación) esté en gran parte intacta. Los pacientes tienen, asimismo, una amnesia retrógrada que abarca varios años, pero pueden recordar información del pasado lejano. La amnesia anterógrada puede deberse a alcoholismo crónico (síndrome de Korsakoff), que principalmente daña los cuerpos mamilares, o a un daño bilateral de la región medial del lóbulo temporal.

La primera explicación de la amnesia anterógrada fue que la capacidad del cerebro para consolidar la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo estaba deteriorada. Sin embargo, el aprendizaje perceptivo, el aprendizaje estímulo-respuesta y el aprendizaje motor comunes no parecen estar afectados: las personas pueden aprender a reconocer estímulos nuevos, tienen capacidad de condicionamiento instrumental y condicionamiento clásico, y pueden adquirir memorias motoras. Pero no tienen capacidad de llevar a cabo un aprendizaje declarativo —describir acontecimientos que les han sucedido—. La amnesia también se ha calificado como una deficiencia de memoria explícita. Un término aún más descriptivo —que se aplica tanto en el caso de animales de laboratorio como en el de seres humanos— es aprendizaje relacional.

Aunque puede que estén implicadas otras estructuras, los investigadores están convencidos de que la causa fundamental de la amnesia anterógrada es el daño de la formación hipocámpica o de sus aferencias y eferencias. La anoxia temporal afecta al campo CA1 debido a su alta concentración de receptores NMDA, y produce amnesia anterógrada. La corteza entorrinal recibe información de todas las regiones de la corteza asociativa, tanto directamente como a través de sus conexiones con la corteza perirrinal y la parahipocámpica que la rodean. Las eferencias de la formación hipocámpica se transmiten a través de esas mismas regiones.

La formación hipocámpica recibe información de otras regiones del cerebro, procesa dicha información y luego, mediante sus conexiones eferentes con esas regiones, modifica las memorias que allí se están consolidando, relacionándolas de modo que nos permita recordar la relación entre los elementos de las memorias.

Si el daño se limita al hipocampo, la amnesia anterógrada que causa esta destrucción se acompañará de una amnesia retrógrada que abarca unos cuantos años. Las lesiones que afectan a la corteza límbica del lóbulo temporal medial, así como a la formación hipocámpica, producen una amnesia retrógrada mucho más amplia, pero los pacientes pueden recordar información episódica de su infancia.

La lesión de la neocorteza del lóbulo temporal anterolateral provoca demencia semántica: pérdida de

booksmedicos.org

memorias de información de hechos. Estos síntomas los reproduce la estimulación magnética transcraneal de dicha región. Si el daño se limita a esta región, las personas no padecen amnesia anterógrada y conservan la capacidad de recordar información episódica.

La formación hipocámpica —especialmente la zona posterior del hipocampo derecho— interviene en la memoria espacial. Estudios de neuroimagen funcional han observado que la ejecución de tareas espaciales aumenta la actividad de esta región.

Los estudios con animales de laboratorio indican que la lesión de la formación hipocámpica altera la capacidad de aprender relaciones espaciales. Por ejemplo, las ratas con lesiones hipocámpicas no pueden aprender el laberinto de agua de Morris a no ser que se las libere siempre desde el mismo lugar del laberinto, lo que convierte la tarea en una de aprendizaje de estímulo-respuesta. En la formación hipocámpica hay células de lugar —neuronas que responden cuando el animal se encuentra en una determinada posición—, lo que implica que en el hipocampo hay redes neurales que rastrean la relación entre estímulos ambientales que precisan la localización del animal. Las neuronas de la formación hipocámpica reflejan dónde un animal «cree» que está. La información topográfica llega al campo CA1 del hipocampo desde el lóbulo parietal, a través de la corteza entorrinal. Las células de lugar codifican algo más que el espacio: pueden incluir información relativa a la respuesta que el animal realizará a continuación. Además de las células de lugar, la región hipocámpica también contiene células de cuadrícula, células de dirección de la cabeza y células del borde, que participan en la percepción y memoria espaciales.

Las investigaciones han demostrado que la formación hipocámpica interviene en la consolidación de la memoria. Igualmente, la desactivación de la región dorsal del hipocampo impide la consolidación si tiene lugar 1 día después de que el animal haya aprendido una tarea del laberinto de agua de Morris, pero no surte efecto si ocurre 30 días más tarde. Por el contrario, la desactivación de regiones de la corteza cerebral altera el rendimiento si tiene lugar 30 días después del entrenamiento, pero no tiene efecto si ocurre 1 día después del entrenamiento. El sueño de ondas lentas facilita la consolidación de las memorias declarativas, mientras que el sueño REM facilita la consolidación de las memorias no declarativas. En la rata, durante el sueño de ondas lentas, las células de lugar del campo CA1 reproducen la secuencia de actividad que habían mostrado mientras la rata navegaba en un entorno en el laboratorio. Durante los complejos ondas rápidas-oscilaciones de alta frecuencia, que aparecen en el sueño de ondas lentas y también en momentos de vigilia tranquila, las células de lugar hipocámpicas descargan en secuencias que recapitulan su experiencia en tareas de aprendizaje espacial, y transfieren información a la corteza prefrontal.

Las memorias pueden modificarse o conectarse con nuevas memorias —proceso conocido como reconsolidación—. Cuando una memoria a largo plazo es reactivada por un estímulo que proporciona un «recordatorio» de la experiencia original, las memorias pueden ser influidas por acontecimientos que interfieren la consolidación; por ejemplo, la terapia electroconvulsiva, la interferencia con la potenciación a largo plazo o la administración de una sustancia que inhiba la síntesis de proteínas. El periodo de susceptibilidad es realmente un periodo durante el cual los recuerdos pueden ser modificados por otras experiencias.

La circunvolución dentada es uno de los dos lugares del cerebro donde las células madre adultas se pueden dividir y dar lugar a nuevas neuronas. Estas neuronas establecen conexiones con las células del campo CA3 y, al parecer, participan en el aprendizaje. Los datos científicos indican que estas neuronas están implicadas en la formación de recuerdos nuevos.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Aunque vivimos tan solo en el presente, nuestros recuerdos son un importante aspecto de nuestra identidad. ¿Cómo sería padecer un deterioro de memoria parecido al de H. M.? Imagine lo que sería no tener recuerdos de unos 30 años de experiencias. Imagine lo que sería sorprenderse cada vez que uno se mirara en el espejo y viera a alguien que es varias décadas mayor de lo que tú crees ser.

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa las cuatro formas básicas de aprendizaje: perceptivo, estímulo-respuesta, motor y relacional.
2. Explique las investigaciones sobre la inducción de la potenciación a largo plazo y la función de los receptores de NMDA.
3. Plantee la depresión a largo plazo y otras formas de potenciación a largo plazo.
4. Describa las investigaciones acerca de la función de la corteza visual en el aprendizaje perceptivo visual.
5. Explique las investigaciones sobre la memoria perceptiva a corto plazo.
6. Explique la fisiología de la respuesta emocional clásicamente condicionada a estímulos aversivos.
7. Describa la función de los núcleos basales en el condicionamiento instrumental.
8. Explique cómo el sistema de refuerzo podría detectar los estímulos reforzadores y fortalecer las conexiones sinápticas.
9. Describa las características de la amnesia anterógrada en las personas y el tipo de daño cerebral que la causa.
10. Defina la diferencia entre memoria declarativa y no declarativa, y su relación con la amnesia anterógrada.
11. Revise las conexiones de la formación hipocámpica con el resto del encéfalo y describa los indicios indicativos de que la lesión de la formación hipocámpica y estructuras relacionadas causa amnesia anterógrada.
12. Explique la función de la formación hipocámpica en la memoria episódica, semántica y espacial, y la participación de la corteza prefrontal en la evaluación de la precisión de los recuerdos.
13. Describa la función del hipocampo en el aprendizaje relacional, incluido el aprendizaje espacial, y la función de las células de lugar hipocámpicas.
14. Resuma una posible explicación de la función de la formación hipocámpica en el aprendizaje y la memoria.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Hay muchos tipos de aprendizaje. Múltiples regiones encefálicas participan en más de uno de ellos. Sin embargo, los circuitos neuronales subyacentes a cado uno parecen estar delimitados. El módulo **Aprendizaje y memoria** del encéfalo virtual le ayudará a conocer las regiones encefálicas implicadas en el aprendizaje. También le permitirá observar en qué se parecen y en qué se diferencian los circuitos responsables de cada tipo de aprendizaje.

booksmedicos.org

capítulo

14

Comunicación humana

Sumario

- **Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales**
  - Lateralización
  - Producción del habla
  - Comprensión del habla
  - Afasia en personas sordas
  - Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla
  - Reconocimiento de las voces de personas
  - Tartamudeo
  - ***Resumen intermedio***
- **Trastornos de la lectura y la escritura**
  - Relación con la afasia
  - Alexia pura
  - Comprender el proceso de lectura
  - Dislexias del desarrollo
  - Comprender el proceso de escritura
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

Mientras conducía su coche para visitar a unos amigos, R. F., una mujer de 39 años, colisionó con un conductor ebrio que se saltó (o estaba demasiado bebido como para verla) una señal de *stop*. La parte izquierda de la cabeza de la señora R. F. se fracturó y los fragmentos de hueso le causaron un considerable daño cerebral. Un neurocirujano reparó el daño lo mejor que pudo, pero R. F. permaneció en coma durante varias semanas. En la época en que mis colegas y yo la visitamos, se había recuperado considerablemente. Sin embargo, tenía dificultad para recordar los nombres, incluso de los objetos más habituales, y no podía leer.

Aunque R. F. no podía leer, podía emparejar palabras con imágenes, lo que indicaba que todavía podía percibir las palabras. Esto quedó claramente demostrado un día que estaba intentando (sin lograrlo) leer algunas palabras que yo había mecanografiado. De repente, dijo: «¡Eh! Ha escrito esto mal». Miré la palabra y me di cuenta de que estaba en lo cierto: lo había hecho. Pero, aunque vio que la palabra estaba mal escrita, seguía sin poder decir lo que era, aun cuando intentaba con todas sus fuerzas pronunciarla. Aquella tarde hice una lista de ocho pares de palabras, una escrita correctamente y la otra incorrectamente. Al día siguiente le di un lápiz y le pedí que tachara las palabras mal escritas. Pudo examinar la lista rápida y fácilmente, identificando correctamente el 95 % de las palabras mal escritas. Pero solo pudo leer cinco de ellas.

La conducta verbal representa uno de los tipos más importantes de conducta social humana. Nuestra evolución cultural ha sido posible porque podemos hablar y escuchar, escribir y leer. El lenguaje nos permite acumular conocimientos, y el conocimiento obtenido por una generación puede transmitirse a la siguiente.

La función básica de la comunicación verbal se ve en sus efectos sobre los demás. Cuando hablamos a alguien, casi siempre esperamos que nuestro discurso le induzca algún tipo de conducta. Algunas veces, la conducta tiene una clara ventaja para nosotros, como cuando preguntamos por un objeto o pedimos ayuda para realizar una tarea. En otras ocasiones, simplemente buscamos un contacto social: un poco de atención y quizás algo de conversación. Incluso una conversación «trivial» no lo es del todo, ya que hace que el otro nos atienda y diga algo a su vez.

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales

Nuestro conocimiento de la fisiología del lenguaje se ha obtenido principalmente observando los efectos de lesiones cerebrales en la conducta verbal de las personas. Aunque los investigadores han estudiado a personas a quienes se les ha practicado cirugía cerebral o que han sufrido un traumatismo craneal, o bien tumores o infecciones cerebrales, la mayoría de las observaciones se han realizado en personas que han sufrido un ictus (apoplejía) o **accidente cerebrovascular**. El tipo más frecuente de accidente cerebrovascular se debe a la obstrucción de un vaso sanguíneo: la interrupción del flujo sanguíneo priva a una región del cerebro de su aporte sanguíneo, lo que provoca la muerte de las células de esa región.

Otra fuente de información sobre la fisiología del lenguaje proviene de estudios con técnicas de neuroimagen funcional. Los investigadores han utilizado la TEP y la RM funcional para obtener información sobre los procesos del lenguaje en sujetos normales y, por lo general, tales estudios han confirmado o complementado lo que se ha aprendido estudiando pacientes con daño cerebral.

La categoría más importante de trastornos del lenguaje es la **afasia,** una alteración básica de la comprensión o la producción del habla debida a daño cerebral. No todas las alteraciones del lenguaje son afasias: para diagnosticar una afasia, el paciente ha de presentar dificultad para comprender, repetir o producir un lenguaje con significado, y esta dificultad no ha de deberse a un mero problema sensorial o motor ni a una falta de motivación. Por ejemplo, la incapacidad para hablar causada por sordera o por parálisis de los músculos del habla no se considera afasia. Además, la alteración ha de manifestarse como una alteración relativamente aislada, es decir, el paciente ha de parecer consciente de lo que está pasando a su alrededor y reconocer lo que otros están intentando comunicarle.

▷ **accidente cerebrovascular** Apoplejía o ictus. Daño cerebral causado por oclusión o rotura de un vaso sanguíneo del cerebro.
▷ **afasia** Dificultad para producir o comprender el habla, que no se debe a sordera ni a una alteración motora. Está causada por un daño cerebral.

booksmedicos.org

Lateralización

La conducta verbal es una función *lateralizada:* la mayoría de las anomalías lingüísticas ocurre tras una lesión del hemisferio izquierdo del cerebro, sea la persona zurda o diestra. Valiéndose de un procedimiento ultrasónico para medir los cambios en el flujo sanguíneo cerebral mientras el sujeto realizaba una tarea verbal, Knecht y cols. (2000) evaluaron la relación entre la dominancia manual y la lateralización de los mecanismos del lenguaje en personas sin daño cerebral conocido. Encontraron que la dominancia del hemisferio derecho para el control del lenguaje se daba en solo el 4 % de las personas diestras, el 15 % de las ambidextras y el 27 % de las zurdas. El hemisferio izquierdo de aproximadamente el 90 % de la población total es el dominante para el lenguaje.

Aunque los circuitos que están *básicamente* implicados en la comprensión y producción del lenguaje se localizan en un hemisferio (casi siempre, el izquierdo), sería un error concluir que el otro hemisferio no interviene en el lenguaje. Cuando oímos y entendemos palabras, y cuando hablamos o pensamos sobre nuestras propias percepciones o recuerdos, estamos utilizando más circuitos neurales que los implicados directamente en el lenguaje. Así pues, estos circuitos desempeñan, asimismo, un papel en la conducta verbal. Por ejemplo, el daño del hemisferio derecho le dificulta a una persona leer mapas, percibir relaciones espaciales y reconocer formas geométricas complejas. Las personas con un daño semejante tienen también problemas para hablar sobre cosas como mapas y formas geométricas complejas o entender lo que otros tienen que decir sobre ello. Parece que el hemisferio derecho está igualmente implicado en organizar una narración —seleccionar y unir los elementos de lo que queremos decir (Gardner y cols., 1983)—. Como se vio en el Capítulo 11, el hemisferio derecho participa en la expresión y el reconocimiento de la emoción del tono de voz; y, como se verá en este capítulo, está también implicado en el control de la *prosodia* —el ritmo y el énfasis normales que se dan en el habla—. Consiguientemente, los dos hemisferios del cerebro tienen algo que aportar a nuestras capacidades lingüísticas.

Producción del habla

Ser capaz de hablar —esto es, de producir un lenguaje con significado— requiere varias capacidades. Primero, la persona ha de tener algo que decir. Pensemos lo que esto significa. Podemos hablar sobre algo que está ocurriendo en el momento o sobre algo que ocurrió en el pasado. En el primer caso, estamos hablando de nuestras percepciones: cosas que estamos viendo, oyendo, sintiendo, oliendo, etc.; en el segundo, de nuestros recuerdos de lo que sucedió en el pasado. Tanto las percepciones de los acontecimientos actuales como los recuerdos de los acontecimientos que tuvieron lugar en el pasado implican mecanismos cerebrales situados en la parte posterior de los hemisferios cerebrales (los lóbulos occipital, temporal y parietal). Por lo tanto, esta región es en gran parte responsable de que tengamos algo que decir.

Por supuesto, podemos también hablar sobre algo que *no ha ocurrido*. Es decir, podemos usar nuestra imaginación para inventarnos una historia (o decir una mentira). Poco es lo que se sabe acerca de los mecanismos neurales responsables de la imaginación, pero parece probable que impliquen a los mecanismos encargados de las percepciones y los recuerdos; al fin y al cabo, cuando inventamos una historia nos hemos de basar en el conocimiento que en un principio adquirimos a través de la percepción y que hemos retenido en la memoria.

Dado que una persona tenga algo que decir, hacerlo en realidad requiere algunas funciones cerebrales más. Como se verá en este apartado, para convertir las percepciones, los recuerdos y los pensamientos en lenguaje nos servimos de mecanismos neurales localizados en los lóbulos frontales.

El daño de una región de la zona inferior del lóbulo frontal izquierdo (el área de Broca) afecta a la capacidad de hablar: provoca **afasia de Broca.** Este trastorno se caracteriza por un habla lenta, con esfuerzo y no fluida. Cuando se intenta hablar con pacientes que tienen afasia de Broca, a la mayoría de la gente le cuesta resistirse a facilitar las palabras que los pacientes obviamente están buscando a tientas. Pero, aunque a menudo pronuncian mal las palabras, las que consiguen decir, por lo general, tienen significado. La parte posterior de los hemisferios cerebrales tiene algo que decir, pero la lesión del lóbulo frontal les dificulta a los pacientes expresar estos pensamientos.

Para las personas con afasia de Broca es más fácil decir algún tipo de palabras que otras. Les cuesta mucho decir las palabras cortas que tienen un significado gramatical, como *un, el, algunos, en* o *sobre.* Estas palabras se denominan **palabras funcionales,** porque desempeñan funciones gramaticales importantes. Las palabras que logran decir son casi todas **palabras con contenido** —palabras que expresan un significado, incluyendo sustantivos, verbos, adjetivos y adverbios, como *manzana, casa, lanzar* o *pesado*—. Este es un ejemplo de cómo

▷ **afasia de Broca** Tipo de afasia que se caracteriza por agramaticalidad, anomia y extremada dificultad para articular el habla.
▷ **palabra funcional** Preposición, artículo u otra palabra que transmite poco acerca del significado de una frase, pero que es importante para especificar su estructura gramatical.
▷ **palabra con contenido** Sustantivo, verbo, adjetivo o adverbio que transmite un significado.

booksmedicos.org

habla un hombre con afasia de Broca, intentando describir la escena representada en la ***Figura 14.1***. Como se verá, sus palabras tienen significado, pero obviamente lo que dice no es correcto desde un punto de vista gramatical. Los puntos suspensivos indican pausas prolongadas:[1]

> Niño... nn... car... caramelo... galleta... caramelo... bueno, no sé pero está escrit... es fácil... cerrar... pronto... cacr... hombres... muchos no... chica. Platos... jabón... jabón... agua... agua... cac pa es todo... plato... es todo.
>
> Galletas... car... caramelos... galletas galletas... él... debajo... es todo. Chica... cae agua... agua...y duele... mucho que hacer... Ella... limpia... Platos... allí encima... creo que lo hace (Obler y Gjerlow, 1999, p. 41).

Las personas con afasia de Broca pueden comprender el habla mucho mejor de lo que pueden producirla. De hecho, algunos observadores han dicho que conservan la capacidad de comprensión, pero, como se verá, esto no es del todo cierto. Broca (1861) sugirió que esta forma de afasia se debe a una lesión de la corteza frontal asociativa, justo por delante de la región de la corteza motora primaria donde se representa la cara. Investigaciones posteriores demostraron que el planteamiento era esencialmente correcto, y ahora llamamos a esta región **área de Broca** (véase ***Figura 14.2***).

Las lesiones que producen afasia de Broca se centralizan, por supuesto, en las inmediaciones del área de Broca. Sin embargo, el daño que se restringe a la corteza

FIGURA 14.1 Evaluación de la afasia

Esta escena que sucede en la cocina forma parte de la prueba de Boston para el diagnóstico de la afasia.

[1] Hay que tener en cuenta que la similitud fonética y semántica entre las palabras no es la misma en inglés que en castellano, lo cual influye, por asociación, en la secuencia de palabras expresada por el paciente. Para que se pueda apreciar mejor este efecto, reproducimos parte de la secuencia en inglés: «*kid... kk... can...candy... cookie... candy...well I don't know but it's writ... easy does it... slam... early... full... men... many no... girl. [...]*». (*N. de la T.*)

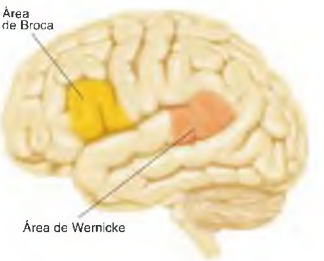


FIGURA 14.2 Áreas del lenguaje

Localización cerebral de las áreas primarias del lenguaje. (El área de Wernicke se describirá más adelante.)

del área de Broca no parece producir afasia de Broca, sino que el daño ha de extenderse a las regiones contiguas del lóbulo frontal y a la sustancia blanca subcortical subyacente (H. Damasio, 1989; Naeser y cols., 1989). Además, hay pruebas de que las lesiones de los núcleos basales —especialmente de la cabeza del núcleo caudado— pueden producir también una afasia similar a la afasia de Broca (Damasio, Eslinger y Adams, 1984).

Watkings y cols. (2002a, 2002b) estudiaron tres generaciones de la familia KE, la mitad de cuyos miembros sufrían un trastorno grave del habla y el lenguaje causado por la mutación de un único gen, localizado en el cromosoma 7. Parece ser que la alteración básica afecta a la capacidad de realizar la secuencia de movimientos que requiere el habla, pero las personas también tienen dificultad para repetir los sonidos que escuchan, así como para formar los tiempos verbales pretéritos. La mutación produce una anomalía del desarrollo del núcleo caudado y de la corteza frontal inferior izquierda, incluyendo el área de Broca.

¿Qué hacen los circuitos neurales del área de Broca y las zonas circundantes? Wernicke (1874) sugirió que el área de Broca contiene memorias motoras —en particular, *recuerdos de las secuencias de movimientos musculares necesarios para articular las palabras*—. Hablar implica rápidos movimientos de la lengua, los labios y la mandíbula, y estos movimientos tienen que estar coordinados unos con otros y con los de las cuerdas vocales; por ello, hablar requiere ciertos mecanismos de control motor muy sofisticados. Obviamente, circuitos de neuronas en alguna parte de nuestro cerebro provocarán, cuando se activen de la manera adecuada, que estas secuencias de

▷ **área de Broca** Región de la corteza frontal, localizada delante de a base de la corteza motora primaria izquierda, que es necesaria para la producción normal del habla.

booksmedicos.org

movimientos se ejecuten. Ya que el daño de la zona inferior caudal del lóbulo frontal izquierdo (incluyendo al área de Broca) altera la capacidad de articular palabras, esta región es la candidata que tiene más posibilidades de ser la sede de estos «programas». El hecho de que esta región se conecte directamente con la parte de la corteza motora primaria que controla los músculos utilizados para hablar apoya en verdad esta conclusión.

Pero las funciones lingüísticas del lóbulo frontal izquierdo incluyen algo más que programar los movimientos que se utilizan para hablar, y la afasia de Broca es mucho más que una dificultad para pronunciar palabras. En general, las lesiones del área de Broca y la región adyacente producen tres alteraciones lingüísticas principales: *agramaticalidad, anomia y dificultades de articulación*. Aunque la mayoría de los pacientes con afasia de Broca presentarán en cierto grado todos estos problemas, su gravedad puede variar considerablemente de uno a otro —probablemente, porque sus lesiones cerebrales son diferentes—. Para escuchar la voz de un paciente con agramaticalidad y la de uno con dificultades de articulación, **Represente la voz de la afasia: afasia de Broca** en **MyPsychLab**.

La **agramaticalidad** se refiere a la dificultad de un paciente para usar construcciones gramaticales. Este trastorno puede darse aislado, sin que haya dificultad alguna para pronunciar palabras (Nadenau, 1988). Como se mencionó, las personas con afasia de Broca raramente usan palabras funcionales. Además, no suelen utilizar marcadores gramaticales, tales como *–ado* o *–aba* [*–ed,* en inglés], o verbos auxiliares como *haber* (por ejemplo, en *he ido*). Por alguna razón, *utilizan* a menudo la terminación *–ando* o *–iendo* (correspondiente en inglés a *–ing*), quizás porque esta terminación (en dicha lengua) convierte un verbo en una forma sustantivada. Un estudio realizado por Saffran, Schwartz y Marin (1980) ilustra esta dificultad. Las siguientes citas son de pacientes con agramaticalidad intentando describir imágenes:

Dibujo de un chico al que le golpea una pelota de béisbol en la cabeza:

«El chico es atrapar... el chico es pegar... el chico es golpear la pelota» (Saffran, Schwartz y Marin, 1980, p. 229).

Dibujo de una chica dando flores a su profesora:

«Chica... quiere... ... flores... flores y quiere... La mujer... quiere... La chica quiere... las flores y la mujer» (Saffran, Schwartz y Marin 1980, p. 234).

Hasta ahora, se ha descrito aquí la afasia de Broca como un trastorno de la *producción* del habla. En una conversación corriente, los pacientes con afasia de Broca parecen entender todo lo que se les dice. Se muestran irritados y molestos por su incapacidad de expresar sus pensamientos correctamente y a menudo hacen gestos para suplir lo escaso de su discurso. La llamativa disparidad entre su habla y su capacidad de comprensión suele llevar a las personas a suponer que esta última es normal. Pero no lo es. Schwartz, Saffran y Marin (1980) mostraron a pacientes con afasia de Broca pares de imágenes en las cuales los agentes y objetos de la acción estaban invertidos: por ejemplo, un caballo dando una coz a una vaca y una vaca dando una coz a un caballo; un camión empujando un coche y un coche empujando un camión, y un bailarín aplaudiendo a un payaso y un payaso aplaudiendo a un bailarín. Al mostrarles cada par de imágenes, leían al sujeto una frase, por ejemplo: «*El caballo da una coz a la vaca*». La tarea del sujeto consistía en señalar la imagen adecuada, lo que indicaba si habían entendido la construcción gramatical de la frase (véase la ***Figura 14.3***). Su rendimiento fue muy deficiente.

Lo que determinaba cuál era la imagen correcta en el estudio de Schwartz y sus colaboradores era un aspecto particular de gramática: el orden de las palabras. La agramaticalidad que se asocia a la afasia de Broca parece alterar la capacidad del paciente de servirse de la información gramatical, incluyendo el orden de las palabras, para descifrar el significado de una frase, de modo que su dificultad de comprensión va en paralelo con su dificultad de producción. Si escuchan una frase como «*El*

agramaticalidad Uno de los síntomas habituales de la afasia de Broca: dificultad para comprender o para emplear adecuadamente recursos gramaticales, como terminaciones verbales y el orden de las palabras.

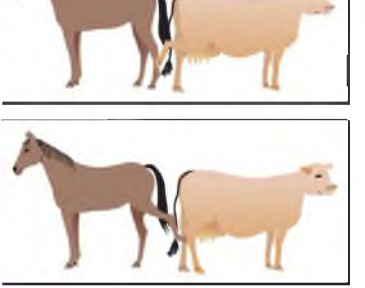


FIGURA 14.3 Evaluación de la capacidad gramatical
Ejemplo de los estímulos utilizados en el experimento de Schwartz, Saffran y Marin (1980).

booksmedicos.org

hombre aplasta al mosquito», habrían de entender que concierne a un hombre y a un mosquito y la acción de aplastar. No tendrían problemas para comprender quién está haciendo qué a quién. Pero una frase como «*El caballo da una coz a la vaca*» no proporciona ninguna pista extra: si la gramática no se entiende, tampoco se entiende el significado de la frase.

Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Opitz y Friederici (2003, 2007), encontró que el área de Broca se activaba cuando a las personas se les enseñaba una gramática artificial, lo que apoya la conclusión de que esta región interviene en el aprendizaje de las reglas gramaticales —especialmente de las complejas—. Sakai y cols. (2002) pidieron a varios sujetos que leyeran frases: unas eran correctas, otras gramaticalmente incorrectas y otras semánticamente incorrectas (es decir, no tenían sentido). Mientras los sujetos estaban juzgando la corrección gramatical o semántica de las frases, los investigadores aplicaron estimulación magnética transcraneal (EMT) al área de Broca (los parámetros de la estimulación se eligieron para activar el área de Broca, no para alterar su funcionamiento) y encontraron que la estimulación facilitaba los juicios gramaticales, pero no los semánticos.

La segunda alteración lingüística importante que se observa en la afasia de Broca es la **anomia** («sin nombre»). La anomia se refiere a una dificultad para encontrar palabras y, puesto que todos los pacientes con afasia omiten palabras o utilizan otras inadecuadas, la anomia es, en realidad, uno de los síntomas principales de *todas* las formas de afasia. Pero, como el discurso de los afásicos de Broca carece de fluidez, su anomia es especialmente evidente: su expresión facial y el uso frecuente de sonidos como «eh» ponen de manifiesto que están buscando a tientas las palabras correctas.

La tercera característica principal de la afasia de Broca son las *dificultades de articulación*. Así, los pacientes pronuncian mal las palabras, alterando a menudo la secuencia de los sonidos. Por ejemplo, pueden pronunciar *pintalabios* como «pingabalios». Las personas que padecen afasia de Broca reconocen que su pronunciación es errónea y, por lo general, tratan de corregirla.

Estas tres anomalías se observan en diversas combinaciones en diferentes pacientes, dependiendo de la localización precisa de la lesión y, hasta cierto punto, de su grado de recuperación. Tales alteraciones pueden considerarse elementos constituyentes de una jerarquía. El nivel inferior, el más elemental, consiste en el control de la secuencia de movimientos de los músculos del habla; la alteración de esta capacidad conduce a dificultades de articulación. El siguiente nivel, superior, es la selección de «programas» particulares para palabras individuales; el deterioro de esta capacidad lleva a la anomia. Finalmente, el nivel superior de todos se encarga de seleccionar la estructura gramatical, incluyendo el orden de las palabras, el uso de palabras funcionales y de las terminaciones de las palabras; cuando se afecta esta capacidad, se produce agramaticalidad.

Cabría esperar que el control directo de la articulación implicara al área correspondiente a la cara de la corteza motora primaria y a parte de los núcleos basales, mientras que la selección de palabras, el orden de las palabras y los indicadores gramaticales podrían implicar al área de Broca y las regiones adyacentes de la corteza frontal asociativa. Algunos estudios recientes indican que las distintas categorías de síntomas de afasia de Broca implican, de hecho, a distintas regiones cerebrales. Al parecer, Dronkers y sus colaboradores (Dronkers, 1996; Baldo y cols., 2011) han encontrado una región que desempeña una función decisiva en el control de la articulación del lenguaje: la circunvolución precentral de la ínsula del hemisferio izquierdo. La corteza de la ínsula se localiza en la zona lateral del hemisferio cerebral que se encuentra tras el polo anterior del lóbulo temporal, y esta región se halla oculta y solo puede verse si se retira el lóbulo temporal (véase la ***Figura 14.4***). Dronkers descubrió el supuesto papel de esta región delineando las lesiones de pacientes con y sin apraxia del habla que habían padecido un accidente cerebrovascular que dañó la misma área general del cerebro. (La **apraxia del habla** es un deterioro de la capacidad de programar los

anomia Dificultad para encontrar (recordar) la palabra apropiada para describir un objeto, una acción o un atributo. Es uno de los síntomas de la afasia.

FIGURA 14.4 Corteza del lóbulo de la ínsula
La corteza del lóbulo de la ínsula se oculta tras la región rostral del lóbulo temporal.

booksmedicos.org

movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia apropiada de los sonidos del habla.) La Figura 14.5a muestra la superposición de las lesiones de 25 pacientes con apraxia del habla. Como se puede ver, la región en que se observó el 100 % de superposición de los casos, representada en amarillo, se sitúa en la circunvolución precentral de la ínsula izquierda (véase la ***Figura 14.5a***). Por el contrario, *ninguna* de las lesiones de los 19 pacientes que no presentaban apraxia del habla afectaba a esta región (véase la ***Figura 14.5b***).

Al menos dos estudios de neuroimagen funcional apoyan las conclusiones de Dronkers. Kuriki, Mori e Hiraka (1999) y Wise y cols. (1999) encontraron que pronunciar palabras activaba la región anterior de la ínsula izquierda. Sin embargo, otros estudios sugieren que el área de Broca también interviene en la articulación (Néstor y cols., 2003; Hillis y cols., 2004). Stewart y cols. (2001) utilizaron EMT para interferir con la actividad de las neuronas del área de Broca o del área adyacente de la corteza motora primaria, la cual controla los músculos que se utilizan para hablar, y los sujetos dijeron que la estimulación de la corteza motora les hizo sentirse como si hubieran perdido el control de sus músculos faciales. Por contraposición, la estimulación del área de Broca les hizo sentirse como si fueran incapaces de «encontrar la palabra».

La mayoría de nosotros hemos tenido, en un momento u otro, dificultades para encontrar una palabra incluso cuando esta fuera una que conocíamos bien. Este fenómeno se ha llamado «fenómeno de en la punta de la lengua» (o TOT, siglas en inglés de «*tip of the tongue*»). Shafto y cols. (2007) encontraron que las personas que con frecuencia tienen dificultades para encontrar la palabra correcta que quieren decir pero estaban seguras de que la sabían (es decir, que a menudo tienen una experiencia TOT) tienen menos cantidad de sustancia gris en la corteza de la ínsula izquierda. Estos descubrimientos apoyan, asimismo, que dicha región interviene en el control de la articulación.

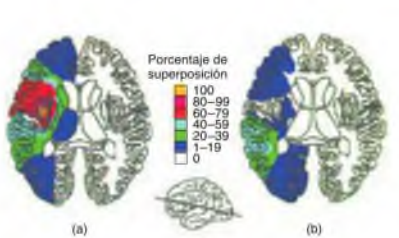


FIGURA 14.5 Implicación de la corteza del lóbulo de la ínsula en la articulación del habla

La implicación de la corteza del lóbulo de la ínsula en la articulación del habla queda demostrada por el porcentaje de superposición de las lesiones de 25 pacientes (a) con apraxia del habla y (b) sin apraxia del habla. En el estudio, la única región común a todas las lesiones que producen apraxia del habla fue la circunvolución precentral de la corteza de la ínsula.

(Tomado de Dronkers, N. F. *Nature*, 1996, 384, 159-161. Reproducido con autorización.)

Comprensión del habla

La comprensión del habla obviamente comienza en el sistema auditivo, que detecta y analiza los sonidos. Pero *reconocer* palabras es una cosa, y *comprenderlas*—entender su significado—, otra. Reconocer una palabra hablada es una tarea perceptiva compleja que se basa en los recuerdos de secuencias de sonidos. Al parecer, esta tarea la llevan a cabo circuitos neurales en la circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo, una región que ha llegado a conocerse como **área de Wernicke** (véase de nuevo la ***Figura 14.2***).

AFASIA DE WERNICKE: DESCRIPCIÓN

Las características principales de la **afasia de Wernicke** son: comprensión deficiente del habla y producción de lenguaje carente de significado. A diferencia de la afasia de Broca, el habla en la afasia de Wernicke es fluida y no resulta una tarea ardua: la persona no tiene que esforzarse para articular las palabras y no parece estar buscándolas. El paciente mantiene una entonación melódica, elevando y bajando la voz de un modo normal. Cuando se escucha hablar a un paciente con afasia de Wernicke, su lenguaje parece seguir las reglas gramaticales. Es decir, utiliza palabras funcionales, como *el* y *pero*, y emplea tiempos verbales complejos y oraciones subordinadas. Sin embargo, utiliza pocas palabras con contenido, y las palabras que enlaza no forman una frase con sentido. En casos extremos, el lenguaje se deteriora hasta llegar a ser un revoltijo incomprensible, como se ilustra en la siguiente cita:

▷**apraxia del habla** Deterioro de la capacidad para programar los movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia apropiada de los sonidos del habla.

▷**área de Wernicke** Región de la corteza auditiva de asociación, localizada en el lóbulo temporal de los seres humanos, que es importante para comprender las palabras y producir un habla con significado.

▷**afasia de Wernicke** Tipo de afasia que se caracteriza por deficiente comprensión del habla y habla fluida, pero sin significado.

booksmedicos.org

Examinador. ¿Qué tipo de trabajo realizaba antes de ingresar en el hospital?

Paciente. Nunca, ahora tenoheyge quiero decirle que eso pasó cuando pasó cuando alquiló. Su —su col bajó aquí y está— y consiguió alquil algo. Pasó. En esstas cordelerías estaban con él para su —es amigo— como era. Y justo esto pasó así no sé, no trajo alrededor nada. Y no lo pagó. Y desplazados todos d esos areglos de la pess de ssudesd cuando. En esos pisos ahora y así. Él no los había tenido a elos por aquí (Kertesz, 1981, p. 73).

Debido al problema lingüístico de quienes padecen afasia de Wernicke, cuando se intenta evaluar su capacidad para comprender el habla hay que pedirles que usen respuestas no verbales. Es decir, no se puede suponer que no entienden lo que los demás les dicen solo porque no den la respuesta apropiada. Una prueba de comprensión frecuentemente utilizada evalúa su capacidad para entender pidiéndoles que señalen objetos que están en una mesa frente a ellos. Por ejemplo, se les pide: «Señale el que contiene tinta». Si señalan un objeto que no es el bolígrafo, no han entendido lo que se les pide. Cuando se les evalúa de esta manera, los pacientes con afasia de Wernicke grave muestran, en efecto, escasa comprensión.

Algo que se debe destacar en personas con afasia de Wernicke es que a menudo parecen no ser conscientes de su alteración. Es decir, no parecen reconocer que su habla es incorrecta, ni tampoco que no pueden entender el habla de los demás. No parecen preocuparse cuando alguien les dice algo, incluso aunque sea evidente que no pueden entender lo que escuchan. Tal vez sus dificultades de comprensión les impiden darse cuenta de que lo que dicen y lo que oyen no tiene sentido. Siguen acudiendo a reuniones sociales, toman la palabra en la conversación con el examinador aunque no entiendan lo que este les dice y lo que ellos dicen, a su vez, tenga poco sentido. Siguen siendo sensibles a la expresión facial y el tono de voz de los demás, y comienzan a hablar cuando se les pregunta algo y se hace una pausa para que respondan. Un paciente con afasia de Wernicke dio las siguientes respuestas al pedirle que nombrara 10 objetos habituales:

toothbrush (cepillo de dientes) → «*stoktery*»
cigarette (cigarrillo) → «cigarette»
pen (bolígrafo) → «tankt»
knife (cuchillo) → «*nike*»
fork (tenedor) → «*fahk*»
quarter (barrio) → «*minkt*»
pen (bolígrafo) → «*spentee*»
matches (cerillas) → «*senktr*»
key (llave) → «*seek*»
comb (peine) → «*sahk*»

Actuó seguro de sí mismo y no dio muestras de reconocer que la mayoría de sus respuestas no tenían significado. Las respuestas que dio no eran simplemente palabras nuevas que se había inventado: se le pidió varias veces que nombrara los objetos y dio respuestas diferentes cada vez (excepto en el caso de «cigarrillo», que siempre denominó correctamente). Para escuchar el habla de pacientes con afasia de Wernicke, **Represente la voz de la afasia: afasia de Wernicke** en **MyPsychLab**.

AFASIA DE WERNICKE: ANÁLISIS

Ya que la circunvolución temporal superior es una región de la corteza auditiva de asociación, y puesto que las dificultades de comprensión son tan notables en la afasia de Wernicke, este trastorno se ha considerado una afasia de *recepción*. Wernicke sugirió que el área que ahora lleva su nombre es la sede de los *recuerdos de las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras*. Esta hipótesis es razonable: sugiere que la corteza auditiva de asociación de la circunvolución temporal superior reconoce los sonidos de las palabras, así como la corteza visual asociativa de la circunvolución temporal inferior reconoce los objetos que se ven.

Pero ¿por qué el daño de un área que es responsable de la capacidad de reconocer las palabras habladas tendría que alterar la capacidad de las personas para hablar? De hecho, no lo hace: la afasia de Wernicke, al igual que la afasia de Broca, parece consistir en realidad en varias alteraciones. Las capacidades alteradas incluyen el *reconocimiento de las palabras habladas*, la *comprensión del significado de las palabras* y la *capacidad para convertir los pensamientos en palabras*. Consideremos por separado cada una de estas capacidades

Reconocimiento: sordera pura para palabras.

Como se mencionó en la introducción de este apartado, *reconocer* una palabra no es lo mismo que *comprenderla*. Si se escucha una palabra extranjera varias veces, se aprenderá a reconocerla, pero, a no ser que alguien nos diga lo que significa, no se comprenderá. El reconocimiento es una tarea perceptiva; la comprensión implica recuperar de la memoria información adicional.

El daño del lóbulo temporal izquierdo puede producir un trastorno del reconocimiento auditivo de la palabra no contaminado por otros problemas. Este síndrome se denomina **sordera pura para palabras** (véase la ***Figura 14.6***). Aunque las personas con sordera pura para palabras no están sordas, no pueden entender el habla. Como un paciente explicó: «Puedo oírle hablar, solo que no puedo entender lo que está diciendo». Otro dijo: «Es

sordera pura para palabras Capacidad de oír, hablar y (por lo general) leer y escribir, sin ser capaz de comprender el significado del habla. Se debe a una lesión en el área de Wernicke o a una alteración de las aferencias auditivas a dicha región.

booksmedicos.org

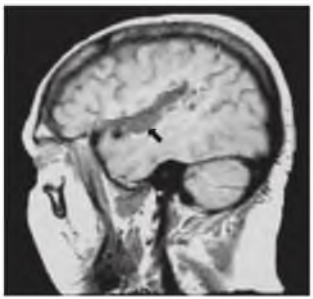


FIGURA 14.6 Sordera pura para palabras

Imagen de RM que muestra la lesión en la región superior del lóbulo temporal de un paciente con sordera pura para palabras (*flecha*).

(Tomado de Stefanatos, G. A., Gershkoff, A., and Madigan, S. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005, 11, 456-470. Reproducido con autorización.)

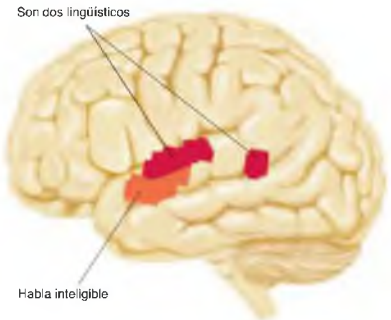


FIGURA 14.7 Respuestas a sonidos lingüísticos

Resultados de exploraciones con TEP que indican las regiones del lóbulo temporal superior que responden a los sonidos del habla. *En rojo*: regiones que responden a información fonética (sonidos del habla normal o de habla transformada mediante ordenador, que conservó la complejidad de los sonidos del habla, pero los hizo ininteligibles). *En naranja*: región que respondió al habla inteligible (sonidos de habla normal o transformada mediante ordenador, que suprimió la mayoría de las frecuencias normales, pero conservó su inteligibilidad).

(Basado en datos de Scott et al., 2000.)

como si hubiera un cortocircuito en alguna parte y mis oídos no estuvieran conectados con mi voz» (Saffran, Marin y Yeni-Komshian, 1976, p. 211). Estos pacientes pueden reconocer sonidos no relacionados con el habla, como el ladrido de un perro, el sonido del timbre de la puerta y el gorjeo de un pájaro. A menudo, pueden reconocer la emoción que expresa la entonación del habla, aun cuando no puedan comprender lo que se está diciendo. Y lo que es más significativo, su propia habla es excelente: frecuentemente pueden entender lo que otros dicen leyendo sus labios, pueden asimismo leer y escribir, y a veces piden a las personas que se comuniquen con ellos mediante la escritura. Está claro que la sordera pura para palabras no es una incapacidad para comprender el significado de las palabras; si fuera así, las personas con este trastorno no serían capaces de leer los labios de los demás o de leer palabras escritas en un papel.

Los estudios de neuroimagen funcional confirman que la percepción de los sonidos del habla activa neuronas de la corteza auditiva de asociación de la circunvolución temporal superior. Por ejemplo, Scott y cols. (2000) identificaron una región de la parte anterior de la circunvolución temporal superior izquierda que se activaba específicamente durante el habla inteligible (véase la ***Figura 14.7***). Sharp, Scott y Wise (2004) encontraron que las lesiones del lóbulo temporal superior que dañaban la región que se activa cuando se escucha un habla inteligible producían dificultades de comprensión del lenguaje. En la Figura 14.8 se muestra una representación obtenida mediante ordenador de la superposición de las lesiones de pacientes con daño cerebral que interfieren en la percepción del habla. Compárense las regiones de mayor superposición, coloreadas en amarillo y en verde (véase la ***Figura 14.8***), con la región que se indica en la Figura 14.7.

¿Qué es lo que interviene en el análisis de los sonidos del habla? ¿Qué tareas en concreto ha de realizar el sistema auditivo? ¿Y cuáles son las diferencias en las funciones de la corteza auditiva de asociación de los hemisferios izquierdo y derecho? La mayor parte de los investigadores opinan que el hemisferio izquierdo está principalmente implicado en valorar el desarrollo cronológico de los componentes de sonidos complejos que cambian rápidamente, mientras que el hemisferio derecho lo está en valorar componentes que cambian más lentamente, incluyendo la melodía. Los datos sugieren que el aspecto más decisivo de los sonidos del habla es el ritmo, no el tono. Podemos reconocer las palabras tanto si están expresadas con el tono grave de un hombre o con el tono agudo de una mujer o un niño. De hecho, podemos entender un habla en la que se ha suprimido casi por completo la información sobre el tono, dejando solo algo de «ruido» sonoro modulado por las rápidas paradas y comienzos que caracterizan los

booksmedicos.org

palabras generadas por un ordenador que variaban en 10 pasos entre el sonido de *head* (en inglés, cabeza, pronunciado /hed/) y el correspondiente a *had* (pasado del verbo tener, /hæd/). Cuando los voluntarios oían sonidos intermedios que no correspondían a ninguna de estas dos palabras, era más probable que indicaran que habían oído *head* si el dispositivo estiraba hacia arriba su piel facial, y *had* cuando la piel se estiraba hacia abajo. (Pruebe a decir *head* y *had* prestando atención a los movimientos de las comisuras bucales. Notará que la boca se ensancha y las comisuras ascienden ligeramente al decir *head*, y que la boca se abre ligeramente, tirando hacia abajo de las comisuras, al pronunciar *had*.) De modo que, según indican los resultados de estos estudios, la actividad de las neuronas espejo, así como la retroalimentación de los movimientos del habla, afectan a la percepción del lenguaje.

Una experiencia clínica con un paciente hace varios años nos sugirió que la supervisión de la propia habla juega un papel importante en la producción de un habla exacta y fluida.

El Dr. D. presentó el caso del Sr. S., un paciente con sordera pura para las palabras.

«Sr. S., ¿nos explicaría cómo se siente?», preguntó el Dr. D. El paciente giró la cabeza hacia el sonido de la voz y dijo:

«Perdone, no le he entendido».

«¿Cómo se siente?», preguntó el Dr. D. en voz alta.

«Oh, le escucho perfectamente, solo que no le puedo entender. Aquí...», dijo el Sr. S., acercando al Dr. D. un lápiz y una pequeña libreta de papel.

El Dr. D. tomó el lápiz y el papel y escribió algo. Se los devolvió al Sr. S., quien lo miró y dijo:

«Bien, estoy bien.»

«¿Podría decirnos lo que ha hecho últimamente?», preguntó el Dr. D. El Sr. S. sonrió, movió la cabeza y volvió a dar el papel y el lápiz al Dr. D.

«Claro», dijo después de leer la nueva pregunta y empezó a contarnos cosas sobre su jardín y sus otras aficiones.

«No entiendo mucho de la televisión, a no ser que haya muchos planos cortos en los que pueda leer los labios. Me gusta escuchar música en la radio, pero, por supuesto, su letra no me dice mucho.»

Se rio de su propia broma, que seguramente era vieja.

«¿Quiere decir que lee los labios?», preguntó alguien.

El señor S. se giró inmediatamente hacia el sonido de la voz y dijo:

«¿Qué ha dicho? Dígalo despacio, de modo que pueda intentar leer sus labios.»

Todos nos reímos y el Sr. S. se unió a la risa cuando la pregunta se repitió lo suficientemente despacio como para que la descodificara. Otra persona trató de preguntarle algo, pero al parecer su acento hispano impidió que el señor S. pudiera leerle los labios. De pronto sonó el teléfono. Todos nosotros, incluido el Sr. S., miramos hacia la pared en la que estaba colgado.

«Alguien debería descolgarlo», dijo, «no soy muy bueno al teléfono».

Después de que el señor S. saliera de la habitación, alguien observó que, aunque el habla del señor S. era fácil de entender, parecía un poco extraña.

«Sí», dijo un logopeda, «suena casi igual que la de una persona sorda que ha aprendido a hablar, pero que no consigue pronunciar las palabras con exactitud».

El Dr. D. asintió y nos puso una cinta.

«Esta grabación se hizo unos cuantos meses después de sus crisis, hace 10 años.»

Escuchamos la misma voz, pero en esta ocasión sonaba absolutamente normal.

«Oh», dijo el logopeda. «Ha perdido la capacidad de controlar su habla y con los años ha olvidado algunos detalles de cómo se pronuncian diversas palabras.»

«Exactamente», dijo el Dr. D. «El cambio ha sido gradual.»

Comprensión: afasia sensitiva transcortical. Los otros síntomas de la afasia de Wernicke —dificultades para comprender el significado de las palabras e incapacidad de expresar los pensamientos mediante un habla significativa— parecen derivar de un daño que se extiende más allá del área de Wernicke por la región que rodea la parte posterior de la cisura lateral, cerca de la confluencia de los lóbulos temporal, occipital y parietal. Eligiendo un término más apropiado, aquí nos referiremos a ella como el *área posterior del lenguaje* (véase la ***Figura 14.10***). El área posterior del lenguaje parece funcionar como un lugar de intercambio de información entre la representación auditiva de las palabras y los significados de esas palabras, almacenados como recuerdos en las demás áreas de la corteza sensitiva de asociación.

Una lesión restringida al área posterior del lenguaje, que aísla el área de Wernicke del resto del área posterior del lenguaje, produce un trastorno conocido como **afasia sensitiva transcortical** (véase de nuevo la

▷ **afasia sensitiva transcortical** Trastorno del habla en el que se tiene dificultad para comprender el habla y producir un discurso espontáneo con significado, pero se puede repetir lo que se oye. Se debe a una lesión de la región cerebral posterior al área de Wernicke.

booksmedicos.org

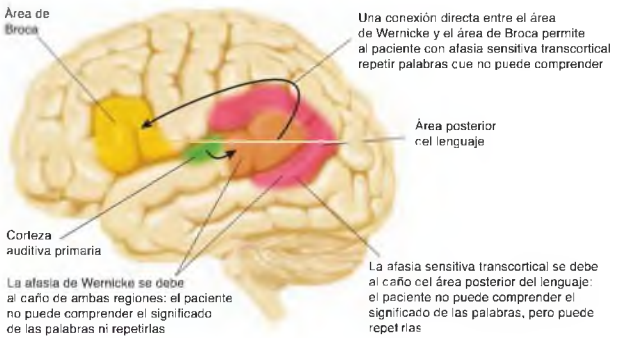


FIGURA 14.10 Afasia sensitiva transcortical y afasia de Wernicke

Localización e interconexiones de área posterior de lenguaje y explicación del papel que desempeña en la afasia sensitiva transcortical y en la afasia de Wernicke.

Figura 14.10). La diferencia entre la afasia sensitiva transcortical y la afasia de Wernicke es que, en la primera, los pacientes *pueden repetir lo que otros les dicen;* por tanto, pueden reconocer las palabras. Sin embargo, *no pueden comprender el significado de lo que oyen y repiten; ni producir por sí mismos un habla con significado.* ¿Cómo pueden estas personas repetir lo que oyen? Debido a que el área posterior del lenguaje está dañada, en la repetición no participa esta parte del cerebro, por lo que, obviamente, ha de haber una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca que eluda el paso por el área posterior del lenguaje (véase una vez más la ***Figura 14.10***).

Una mujer sufrió un extenso daño cerebral por inhalación de monóxido de carbono debido a la avería de un calentador de agua. Pasó varios años en el hospital antes de fallecer, sin haber dicho nunca por sí misma algo con sentido. No seguía las instrucciones verbales ni daba señales de comprenderlas. Sin embargo, a menudo repetía lo que se le decía. Por ejemplo, si un examinador le decía: «Por favor, levante la mano derecha», ella repetía: «Por favor, levante la mano derecha». No repetía como un loro: no imitaba acentos diferentes del suyo, y si alguien cometía un error gramatical al decirle algo, a veces repetía la frase correctamente, sin el error. También podía recitar poemas si alguien empezaba a decirlos. Por ejemplo, cuando un examinador dijo: «Las rosas son rojas, las violetas son azules», ella continuó: «El azúcar es dulce y así eres tú». Podía cantar, y así lo hacía si alguien empezaba a cantar una canción que ella conocía. Incluso aprendió nuevas canciones de la radio mientras estaba en el hospital. Recuérdese que, sin embargo, no daba *señales de entender nada de lo que escuchaba o decía.* Este trastorno, la afasia sensitiva transcortical, junto con la sordera pura para palabras, confirma claramente la conclusión de que *reconocer* palabras habladas y *comprenderlas* son procesos diferentes e implican distintos mecanismos cerebrales (Geschwind, Quadfasel y Segarra, 1968).

En conclusión, la afasia sensitiva transcortical puede observarse en la afasia de Wernicke sin dificultades de repetición. Dicho de otra manera, los síntomas de la afasia de Wernicke están formados por los de la sordera pura para palabras más los de la afasia sensitiva transcortical. Como el autor dice a sus estudiantes: AW = AST + SPP[2]. Por simple álgebra, AST = AW – SPP, y así sucesivamente (véase de nuevo la ***Figura 14.10***).

¿Qué es el significado? Como se ha visto, el área de Wernicke está implicada en el análisis de los sonidos del habla y, por lo tanto, en el reconocimiento de las palabras. El daño del área posterior del lenguaje no afecta a

[2] Afasia de Wernicke = afasia sensitiva transcortical + sordera pura para palabras. *(N. de la T.)*

booksmedicos.org

la capacidad de las personas para reconocer palabras, pero sí a su capacidad para comprenderlas o para producir espontáneamente un habla con significado. Pero ¿qué se quiere decir exactamente con la palabra *significado*? ¿Y qué tipos de mecanismos cerebrales están implicados?

Las palabras se refieren a objetos, acciones o relaciones que se dan en el entorno, de manera que el significado de una palabra se define por determinados recuerdos asociados con ella. Por ejemplo, saber el significado de la palabra *árbol* significa ser capaz de imaginar las características físicas de los árboles: qué aspecto tienen, cómo suena el viento soplando a través de sus hojas, cómo es la corteza, etc. También significa conocer cosas sobre árboles: acerca de sus raíces, brotes, flores, frutos y madera, y la clorofila de sus hojas. Las palabras de acción como *lanzar* implican recuerdos de ver a alguien lanzando algo, y también suponen imaginarse uno mismo lo que se siente al lanzar algo. Estos recuerdos no se almacenan en las áreas primarias del habla, sino en otras partes del cerebro, especialmente en regiones de la corteza asociativa. Pueden almacenarse diferentes categorías de recuerdos en regiones concretas del cerebro, pero de alguna manera están enlazadas, de forma que al escuchar la palabra *árbol* o *lanzar* se activan todas ellas. (Como se vio en el Capítulo 13, la formación hipocámpica está implicada en este proceso de integrar recuerdos relacionados.)

Al considerar los mecanismos verbales cerebrales implicados en el reconocimiento de las palabras y la comprensión de su significado, al autor le parece que el concepto de diccionario sirve como una analogía útil. En los diccionarios hay entradas (las palabras) y definiciones (los significados de las palabras). En el cerebro tenemos al menos dos tipos de entradas: auditivas y visuales. Es decir, podemos buscar una palabra atendiendo a cómo suena o a cómo se ve (en la escritura). Consideremos justo un tipo de entrada: el sonido de una palabra (la lectura y la escritura se estudiarán más adelante en este capítulo). Escuchamos una palabra conocida y entendemos su significado. ¿Cómo lo hacemos?

Primero, hemos de reconocer la secuencia de sonidos que constituyen la palabra: encontramos la entrada auditiva para la palabra en nuestro «diccionario». Como se vio, esta entrada figura en el área de Wernicke. Después, deben activarse los recuerdos que constituyen el significado de la palabra: supuestamente, el área de Wernicke se conecta (a través del área posterior del lenguaje) con los circuitos neurales que contienen estos recuerdos (véase la ***Figura 14.11***).

El lenguaje no consiste únicamente en palabras simples que denotan objetos o acciones. También transmite conceptos abstractos, algunos de los cuales son bastante sutiles. Estudios de pacientes con lesiones cerebrales (Brownell y cols., 1983, 1990) sugieren que la comprensión de los aspectos más sutiles y figurativos del habla implican, en particular, al hemisferio derecho —por ejemplo, comprender refranes como «Quienes viven en casas de cristal no deberían tirar piedras», o la moraleja de historias como la de la carrera entre la liebre y la tortuga—.

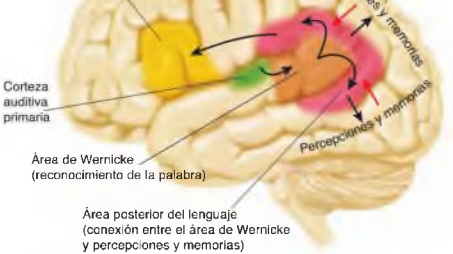


FIGURA 14.11 El «diccionario» del cerebro

En el área de Wernicke se hallan las aferencias auditivas de las palabras: los significados se encuentran como memorias en las áreas sensitivas de asociación. Las flechas negras representan la comprensión de las palabras (la activación de memorias que corresponden al significado de una palabra). Las flechas rojas representan la traducción de pensamientos o percepciones a palabras.

booksmedicos.org

Los estudios de neuroimagen funcional confirman estas observaciones. Nichelli y cols. (1995) hallaron que enjuiciar la moral de las fábulas de Esopo (en contraposición a juzgar aspectos más superficiales de las historias) activaba también otras regiones del hemisferio derecho. Sotillo y cols. (2005) encontraron que una tarea que requería comprender metáforas como «pulmón verde de la ciudad» (es decir, un parque) activaba la corteza temporal superior derecha (véase la ***Figura 14.12***).

Pobric y cols. (2008) observaron que la alteración temporal de la actividad de la corteza temporal superior derecha mediante EMT dificultaba comprender nuevas metáforas, como «tormenta de conciencia». Dicha estimulación no repercutía en la capacidad de entender metáforas convencionales, como «dulce voz», que sin duda ya habían oído, o expresiones literales, como «tormenta de nieve». (Expresiones como «dulce voz» son tan frecuentes que muchas personas no caen en la cuenta de que son metáforas. El azúcar o la miel son dulces, pero una voz no se puede saborear.)

Repetición: afasia de conducción. Como se vio anteriormente en este apartado, el hecho de que las personas con afasia sensitiva transcortical puedan repetir lo que oyen sugiere que hay una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca —y la hay: el **fascículo arqueado** («haz en forma de arco»)—. Este haz de axones está presente en el encéfalo humano, pero falta o es mucho más pequeño en los encéfalos de los demás primates (Rilling y cols., 2008). Al parecer, el fascículo arqueado transmite información sobre los *sonidos* de las palabras, pero no sobre su *significado*. La mejor prueba de esta conclusión la aporta un síndrome denominado afasia de conducción, el cual se debe a una lesión de la región inferior del lóbulo parietal que se extiende a la sustancia blanca subcortical y daña el fascículo arqueado (Damasio y Damasio, 1980) (véase la ***Figura 14.13***).

La **afasia de conducción** se caracteriza por un habla fluida y con significado, comprensión relativamente buena, pero repetición muy deficiente. Por ejemplo, el habla espontánea del paciente L. B. (estudiado por Margolin y Walker, 1981) era excelente: cometió muy pocos errores y no tuvo dificultad en denominar objetos. Pero veamos cuál era el rendimiento del paciente L. B. cuando se le pedía que repitiera palabras. Para escuchar la voz de este paciente, ▶ | **Represente la voz de la afasia: afasia de conducción** en **MyPsychLab**.

Examinador: Bicicleta.

Paciente: Bicicleta.

Examinador: Hipopótamo.

Paciente: Hipopótamo.

Examinador: Blaynge.

Paciente: No lo he entendido.

Examinador: De acuerdo, algunas de estas pueden no ser palabras reales, sino solo sonidos. Blaynge.

Paciente: Yo no...

Examinador: Palidecer.

Paciente: Palidecer.

Examinador: Norte.

Paciente: Norte.

▷**fascículo arqueado** Haz de axones que conecta el área de Wernicke con el área de Broca. Su lesión causa afasia de conducción.

▷**afasia de conducción** Afasia caracterizada por incapacidad de repetir palabras que se escuchan, aunque se conserva la capacidad de hablar normalmente y comprender el discurso de los demás.

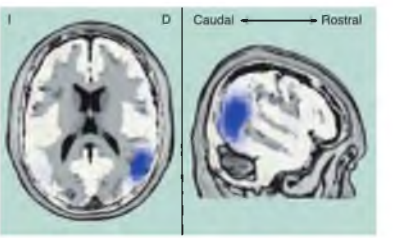


FIGURA 14.12 Evaluación de metáforas

Imágenes de la actividad neural que se producen al evaluar el significado de metáforas.

(Tomado de Sotillo, M., Carretié, L., Hinojosa, J. A., Tapia, M., Mercado, F., López-Martín, S., and Albert, J. *Neuroscience Letters*, 2005, 373, 5-9. Copyright © 2005, con autorización de Elsevier.)

FIGURA 14.13 Afasia de conducción

Imágenes de RM que muestran el daño subcortical que originó un caso de una afasia de conducción. Esta lesión dañó el fascículo arqueado, un haz de fibras que conecta el área de Wernicke con el área de Broca.

(Tomado de Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M., Swanson, S. J. y Hammeke, T. A. *Neurology*, 1996, 47, 576-578. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Examinador: Rilld.

Paciente: No p..., no puedo decirlo.

Se habrá observado que el paciente puede repetir palabras sueltas (todas sustantivos, en este caso), pero falla rotundamente al repetir palabras vacías (palabras sin sentido). Y, como se puede escuchar en la animación, puede repetir una frase de tres palabras con sentido, pero no con tres palabras no relacionadas. Los pacientes con afasia de conducción pueden repetir los sonidos lingüísticos que escuchan *solo si dichos sonidos tienen significado.*

En ocasiones, cuando a una persona con afasia de conducción se le pide que repita una palabra, dice una con el mismo significado —o al menos, una relacionada—. Por ejemplo, si el examinador dice *casa*, el paciente puede decir *hogar.* Si el examinador dice *silla*, el paciente puede decir *sentar.* Un paciente respondió lo siguiente cuando se le pidió que repitiera una frase completa:

Examinador: El goteo del depósito de gasolina del coche ensució la carretera.

Paciente: El depósito del coche goteaba e hizo un revoltijo en la calle.

Los síntomas que se observan en la afasia sensitiva transcortical y en la afasia de conducción llevan a concluir que existen vías que conectan los mecanismos del lenguaje del lóbulo temporal con los del lóbulo frontal. La vía directa a través del fascículo arqueado solo transmite los sonidos del lenguaje desde el área de Wernicke al área de Broca. Usamos esta vía para repetir palabras desconocidas —por ejemplo, cuando estamos aprendiendo una lengua extranjera o una nueva palabra en nuestra propia lengua, o cuando estamos intentando repetir una palabra vacía como *blaynge*—. La segunda vía, entre el área posterior del lenguaje y el área de Broca, es indirecta y se basa en el *significado* de las palabras, no en los sonidos que la componen. Cuando los pacientes con afasia de conducción escuchan una palabra o una frase, el significado de lo que escuchan evoca algún tipo de imagen relacionada con su significado. (El paciente del segundo ejemplo posiblemente imaginó que estaba viendo un automóvil que goteaba gasolina en el pavimento.) Son, por lo tanto, capaces de describir esa imagen, así como traducirían sus pensamientos en palabras. Por supuesto, las palabras que eligen pueden no ser las mismas que las que ha utilizado la persona que les habló (véase la ***Figura 14.14***).

Un estudio realizado por Catani, Jones y Ffytche (2005) proporcionó la primera prueba anatómica de la existencia de dos vías entre el área de Broca y la de Wernicke, que se representan en la Figura 14.14. Los investigadores utilizaron imágenes RM de tensor de difusión para observar las ramas del fascículo arqueado en el encéfalo humano. Observaron una vía profunda que conecta directamente estas dos regiones y una vía más superficial, formada por dos segmentos. El segmento anterior conecta el área de Broca con la corteza parietal inferior, mientras que el segmento posterior conecta el área de Wernicke con la corteza parietal inferior. Cabría esperar que las lesiones de la vía directa produjeran afasia de conducción y que las lesiones de la vía indirecta no afectaran la capacidad de repetir el habla, aunque podrían dificultar su comprensión (véase la ***Figura 14.15***).

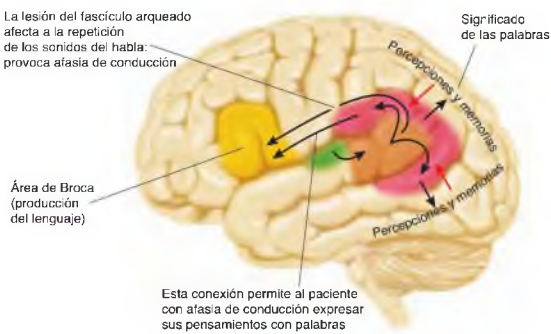


FIGURA 14.14 Hipótesis explicativa de la afasia de conducción
Una lesión que dañe el fascículo arqueado interrumpe la transmisión de información auditiva, pero no de información relacionada con el significado, al lóbulo frontal.

booksmedicos.org

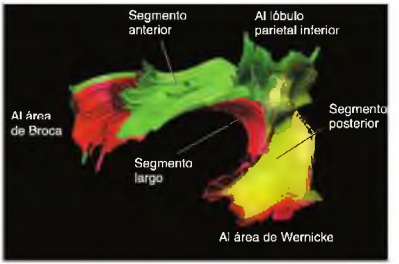


FIGURA 14.15 Componentes del fascículo arqueado
Reconstrucción por ordenador de los componentes del fascículo arqueado, obtenida mediante la técnica de imágenes tensoriales de difusión.
(Tomado de Catani, M., Jones, D. K., and Ffytche, D. H. *Annals of Neurology*, 2005, 57, P 16. Reproducido con autorización.)

Los síntomas de la afasia de conducción indican que la conexión entre el área de Wernicke y de Broca parece desempeñar un papel importante en la memoria a corto plazo de las palabras y los sonidos del habla que se acaban de escuchar. Probablemente, la fijación de tal información puede llevarse a cabo «hablando para nuestros adentros», sin tener que decir nada en voz alta. Imaginamos a nosotros mismos diciendo las palabras activa la región del área de Broca, mientras que imaginar que las estamos escuchando activa el área auditiva de asociación del lóbulo temporal. Entre estas dos regiones, conectadas por el fascículo arqueado (el cual contiene axones que viajan en *ambas* direcciones), circula información hacia atrás y hacia delante, manteniendo activa la memoria a corto plazo. Baddeley (1993) se refiere a este circuito como el *bucle fonológico*.

Aziz-Zadeh y cols. (2005) obtuvieron pruebas de que utilizamos el área de Broca cuando nos hablamos a nosotros mismos. Los investigadores aplicaron EMT al área de Broca mientras los sujetos contaban en silencio la cantidad de sílabas de palabras que se les presentaban en una pantalla. Los parámetros de estimulación utilizados por los investigadores alteraron el habla manifiesta (real), y encontraron que esto alteraba, asimismo, el habla encubierta (a los sujetos les costó más tiempo contar las sílabas cuando estaban recibiendo la activación de la EMT).

MEMORIA DE PALABRAS: AFASIA ANÓMICA

Como ya se ha señalado, la anomia, en una forma o en otra, es uno de los distintivos de la afasia. Sin embargo, un tipo de afasia consiste en una anomia casi pura, careciendo los otros síntomas de consecuencias. El habla de pacientes con afasia anómica es fluida y gramatical, y su comprensión es excelente, pero tienen dificultades para encontrar las palabras adecuadas: a menudo emplean **circunloquios** (literalmente, «hablar dando rodeos») para aproximarse a las palabras olvidadas. La afasia anómica es diferente de la afasia de Wernicke. Las personas con afasia anómica pueden entender lo que otros dicen, y lo que ellas dicen tiene perfecto sentido, aunque con frecuencia eligen un modo indirecto de decirlo.

La siguiente cita es de una paciente a la que estudiaron el autor y unos colegas (Margolin, Marcel y Carlson, 1985). Se le pidió que describiera la imagen de la cocina representada anteriormente, en la ***Figura 14.1***. Sus pausas, que se señalan mediante puntos suspensivos, indican problemas para encontrar palabras. En algunos casos, cuando no podía encontrar una palabra, daba en su lugar una definición (una forma de circunloquio) o seguía una nueva pista. Se han añadido entre corchetes las palabras que nos parece que intentaba usar. Para escuchar la voz de esta persona, **Represente la voz de la afasia: afasia anómica** en **MyPsychLab**.

Examinador: Coméntenos esta imagen.

Paciente: Es una mujer que tiene dos hijos, un niño y una niña, y su hijo va a subir al... armario de la cocina para sacar [tomar] fuera de [la caja de galletas]... unas... galletas que posiblemente ha hecho ella, y entonces se ha resbalado [caído]... la otra dirección [hacia atrás] ... del... lo que estaba subido [taburete], yéndose hacia el... el armario [suelo] y si se cae para atrás podría tener problemas [hacerse daño], porque eso [el taburete] no está equilibrado.

La anomia se ha descrito como una amnesia parcial para palabras. Puede deberse a lesiones tanto en las regiones posteriores o anteriores del cerebro, pero solo las posteriores producen una anomia *fluida*. La localización más probable de las lesiones que producen anomia sin los otros síntomas de afasia, como dificultades de comprensión, agramaticalidad o dificultades de articulación, es el lóbulo frontal o el parietal izquierdo, por lo general respetando el área de Wernicke. En el caso de la mujer descrito anteriormente, el daño incluía la zona media e inferior de la circunvolución temporal, que abarca una importante región de la corteza visual asociativa, pero el área de Wernicke no estaba afectada.

Cuando el autor y sus colegas estaban estudiando a la paciente con anomia, se sorprendieron por el hecho de que esta parecía tener más dificultad para encontrar sustantivos que otro tipo de palabras. De manera infor-

circunloquio Estrategia mediante la que las personas con anomia encuentran un modo alternativo de decir algo cuando no pueden recordar la palabra más apropiada.

booksmedicos.org

mal, evaluaron su capacidad para denominar acciones, preguntándole qué estaban haciendo unas personas representadas en una serie de imágenes: casi no cometió errores para encontrar los verbos. Por ejemplo, aunque no pudo decir lo que un chico sostenía en la mano, no tuvo problemas para decir que lo estaba *lanzando*. Igualmente, supo que una chica estaba *saltando* algo, pero no pudo decir el nombre de lo que saltaba (una valla). Además, no tuvo dificultades para encontrar adjetivos de carácter no visual; por ejemplo, pudo decir que los limones sabían *ácidos*, que el hielo era *frío* y que la piel de un gato era *suave*.

Durante años pensé que nuestra paciente era un caso excepcional. Pero otros investigadores han comunicado patrones similares de alteraciones. Por ejemplo, Semenza y Zettin (1989) y Manning y Campbell (1992) describieron el caso de pacientes que tenían dificultad para denominar objetos, pero no acciones. Varios estudios han encontrado que la anomia para verbos (más correctamente llamada *averbia*) se debe a un daño de la corteza frontal, en el área de Broca y sus alrededores (Damasio y Tranel, 1993; Daniele y cols., 1994; Bak y cols., 2001). Si se reflexiona sobre ello, tiene sentido: los lóbulos frontales se dedican a planificar, organizar y ejecutar las acciones, por lo que no debería sorprendernos que estén implicados en la tarea de recordar los nombres de las acciones.

Varios estudios de neuroimagen funcional han confirmado la importancia del área de Broca y la región que la rodea en la producción de verbos. Por ejemplo, Hauk, Johnsrued y Pulvermüller (2004) pidieron a los sujetos de su estudio que leyeran verbos relacionados con movimientos de diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, *morder, dar una palmada* y *dar una patada* implican movimientos de la cara, del brazo y de la pierna, respectivamente. Los investigadores encontraron que cuando los sujetos leían un verbo se activaba la región de la corteza motora que controla la parte pertinente del cuerpo (véase la ***Figura 14.16***). En un estudio similar, realizado por Buccino y cols. (2005), se halló que escuchar frases que implican movimientos de las manos (p. ej., *giró la llave*) activaba la región de la corteza motora correspondiente a la mano, mientras que escuchar frases que implican movimientos del pie (p. ej., *dio un paso en la hierba*) activaba la región correspondiente al pie. Posiblemente, el hecho de pensar en una acción determinada activaba las regiones que controlan dicha acción.

El cuadro esbozado aquí hasta ahora sugiere que la comprensión del habla incluye un flujo de información desde el área de Wernicke hasta el área posterior del lenguaje, y de ahí a varias regiones de la corteza asociativa motora y sensitiva, las cuales contienen las memorias que aportan significado a las palabras. La producción del lenguaje espontáneo implica el flujo de información referente a las percepciones y memorias desde la

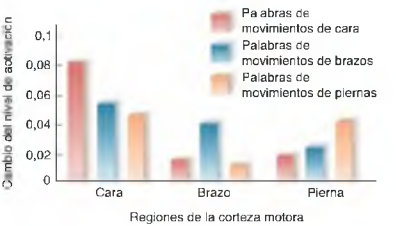


Figura 14.16 Verbos y movimientos

Activación relativa de las regiones de la corteza motora que controlan los movimientos de la cara, el brazo y las piernas cuando se leen verbos que describen movimientos de estas regiones, como morder, dar una palmada y dar una patada.

(Tomado de Hauk, O., Johnsrude, I., and Pulvermüller, F. Neuron, 2004, 41, 301-307. Reproducido con autorización de Elsevier.)

corteza sensitiva y motora de asociación al área posterior del lenguaje, y luego al área de Broca. Este modelo es en verdad excesivamente simple, pero es un útil punto de partida para conceptuar procesos mentales básicos. Por ejemplo, pensar en palabras probablemente implique una comunicación de doble dirección entre las áreas del lenguaje y la corteza asociativa circundante (y, por supuesto, regiones subcorticales como el hipocampo y el lóbulo temporal medial).

Afasia en personas sordas

Hasta ahora nos hemos limitado a explicar los mecanismos cerebrales del lenguaje hablado y escrito. Pero la comunicación entre los miembros de la colectividad de personas con sordera implica otro medio: el lenguaje de señas. Este se expresa manualmente, mediante movimientos de las manos. El lenguaje de señas *no* es español; ni francés, inglés o chino. El lenguaje de señas más frecuente en Norteamérica es el ASL —*American Sign Language* (lenguaje de señas americano)—. El ASL es un lenguaje completo, que tiene signos para sustantivos, verbos, adjetivos, adverbios y todos los demás componentes del habla que contienen los lenguajes orales. Las personas pueden conversar rápida y eficazmente por medio del lenguaje de señas, pueden contar bromas, e incluso pueden hacer juegos de palabras basados en la semejanza entre signos. Pueden, asimismo, usar su capacidad lingüística para pensar en palabras.

Algunos investigadores opinan que en la historia de nuestra especie el lenguaje de señas precedió al lenguaje hablado, que nuestros antepasados empezaron utilizando gestos para comunicarse antes de sustituirlos por

booksmedicos.org

el habla. Como se mencionó anteriormente en este mismo capítulo, las neuronas espejo se activan cuando vemos o realizamos un determinado movimiento de asir, sujetar o manejar un objeto. Algunas de estas neuronas se encuentran en el área de Broca y posiblemente jueguen un papel importante en aprender cómo imitar los movimientos de manos de otras personas. De hecho, pueden haber estado implicadas en la evolución de los gestos de las manos que utilizaron nuestros antepasados para comunicarse, y sin duda los utilizan las personas sordas cuando se comunican mediante lenguaje de señas. En un estudio de neuroimagen funcional, de Iacoboni y cols. (1999), se halló que el área de Broca se activaba al observar e imitar movimientos de los dedos (véase la ***Figura 14.17***).

Varios estudios han encontrado una relación entre el habla y los movimientos de las manos, lo que apoya la idea de que el lenguaje hablado de los humanos actuales ha evolucionado a partir de los gestos de las manos. Por ejemplo, Gentilucci (2003) pidió a los sujetos de su estudio que dijeran las sílabas *ba* o *ga* mientras le observaban asir objetos de diferentes tamaños. Cuando el investigador asía un objeto grande, los sujetos abrían más la boca y decían la sílaba en voz más alta que cuando asía un objeto más pequeño. Estos resultados sugieren que la región del cerebro que controla el movimiento de asir participa, asimismo, en el control de los movimientos del habla (véase la ***Figura 14.18***).

La gramática del ASL se basa en su naturaleza visual, espacial. Por ejemplo, si una persona hace el signo correspondiente a *Juan* en un lugar y luego hace el signo de *María* en otro, puede poner su mano en el lugar de *Juan* y moverla hacia el lugar de *María* mientras hace el signo de *amor*. Como sin duda se habrá supuesto, está diciendo: «Juan quiere a María». Quienes se comunican con señas pueden también modificar el significado de estas a través de expresiones faciales o de la velocidad y la energía con que las hacen. Así pues, muchas de las preposiciones, adjetivos y adverbios que contienen los lenguajes hablados no requieren palabras específicas en el ASL. El hecho de que los lenguajes de señas se basen en movimientos tridimensionales de las manos y los brazos, acompañados de expresiones faciales, significa que su composición gramatical es muy diferente de la de los lenguajes hablados. Por tanto, una traducción palabra por palabra de un lenguaje hablado a un lenguaje de señas (o viceversa) es imposible.

El hecho de que la gramática del ASL sea espacial sugiere que los trastornos afásicos de las personas con sordera que usan el lenguaje de señas pueden deberse a

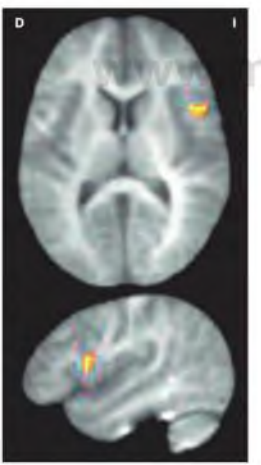


FIGURA 14.17 Neuronas espejo del área de Broca
Imágenes de TEP en las que puede verse una región del lóbulo frontal izquierdo inferior que se activó al ver un movimiento de dedos o imitarlo. Arriba: sección horizontal. Abajo: vista lateral del hemisferio izquierdo.
(Tomado de Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., and Rizzolatti, G. *Science*, 1999, 286, 2526-2528. Copyright © 1999 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

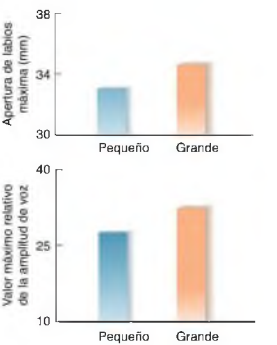


FIGURA 14.18 Correspondencia entre mano y boca
En el gráfico se representa la apertura de labios y la amplitud de la voz de sujetos que repiten sílabas mientras observan a alguien asir objetos grandes y pequeños.
(Adaptado de Gentilucci, M. *European Journal of Neuroscience*, 2003, 17, 179-184.)

booksmedicos.org

lesiones del hemisferio derecho, el cual está implicado principalmente en la percepción espacial y la memoria. Sin embargo, todos los casos de personas sordas con afasia para las señas que hasta ahora se han recogido en la literatura se debían a lesiones del hemisferio izquierdo, y los estudios de neuroimagen funcional muestran que las actividades que implican lenguaje activan las mismas regiones del hemisferio izquierdo en personas sordas y con audición (MacSweeney y cols., 2008a). Como puede imaginar, cuando a una persona que oye se le pide que mire un par de dibujos y diga si riman los nombres de los mismos, la neuroimagen funcional muestra una mayor activación en la región del área de Broca, porque la persona «dice» las dos palabras sin hablar. Y si pedimos a personas sordas capaces de hablar que realicen esta tarea, se activa la misma región (MacSweeney y cols., 2008b) (véase la ***Figura 14.19***).

Antes se mencionó que el hemisferio derecho contribuye a los aspectos más sutiles, figurativos, del habla en las personas con audición normal. Lo mismo es cierto para las personas sordas que utilizan señas para comunicarse. Hickok y cols. (1999) describieron el caso de dos de estos sujetos que tenían dañado el hemisferio derecho. Ambos presentaban problemas para producir un discurso utilizando el lenguaje de señas: uno los tenía para mantener la coherencia del discurso y el otro para manejar sutilmente las características espaciales. Un estudio de neuroimagen funcional de Newman y cols. (2010) descubrió que, cuando las personas sordas observaban lenguaje de signos que incluía el uso de auxiliares narrativos, como expresiones faciales o movimientos de cabeza, ojos y cuerpo, se activaban la corteza frontal inferior y la temporal superior derechas, además de las regiones del lenguaje esperables en el hemisferio izquierdo.

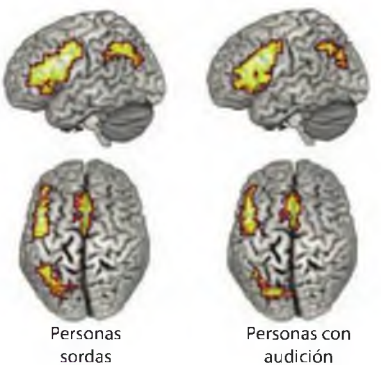


FIGURA 14.19 Activación cerebral en una tarea de rima

En personas sordas y con audición se activan las mismas regiones cerebrales relacionadas con el lenguaje cuando deciden si dos palabras escritas riman.

(Tomado de MacSweeney, M., Waters, D., Brammer, M. J., et al. *NeuroImage*, 2008, 40, 1369-1379. Reproducido con autorización.)

Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla

Cuando hablamos, no nos limitamos a pronunciar palabras. Nuestro lenguaje tiene un ritmo y una cadencia regulares: ponemos más énfasis en ciertas palabras (es decir, las pronunciamos más alto) y cambiamos el tono de voz para marcar las frases y para distinguir entre afirmaciones e interrogaciones. Además, podemos ofrecer información sobre nuestro estado emocional mediante el ritmo, el énfasis y el tono de nuestro discurso. Estos aspectos rítmicos, enfáticos y melódicos del habla se denominan **prosodia**. La importancia de dichos aspectos del lenguaje se refleja en el uso de signos de puntuación, cuando escribimos, para indicar algunos elementos de la prosodia. Por ejemplo, una coma indica una breve pausa; un punto indica una más larga, junto con un descenso en el tono de voz; un signo de interrogación indica una pausa y una subida del tono de voz; un signo de exclamación indica que las palabras se pronuncian con especial énfasis, y así sucesivamente.

La prosodia de las personas con una afasia fluida, causadas por lesiones cerebrales posteriores, suena normal. Su habla es rítmica, con pausas tras las frases u oraciones, y tiene una entonación melodiosa. Aun cuando el habla de una persona con afasia de Wernicke grave no tiene sentido, su prosodia suena normal. Como señalan Goodglass y Kaplan (1972), una persona con afasia de Wernicke puede «oírse como un orador normal si se escucha a distancia, debido a la fluidez y al contexto melódico de su habla». (A no ser, claro está, que al acercarnos oigamos el discurso con la suficiente claridad como para darnos cuenta de que carece de significado.) En contraposición, las lesiones que producen afasia de Broca no solo alteran la gramática, sino que también afectan gravemente a la prosodia. En la afasia de Broca, la articulación es tan laboriosa y las palabras se pronuncian tan despacio que el paciente tiene pocas oportunidades de manifestar algún elemento rítmico; y, debido a la relativa carencia de palabras funcionales, hay poca variación en el énfasis o el tono de voz.

prosodia Uso de cambios de entonación y de énfasis para transmitir significado en el discurso además del que especifican las palabras concretas. Es un medio importante de comunicar la emoción.

booksmedicos.org

Datos de estudios realizados con personas normales y pacientes con lesiones cerebrales sugieren que la prosodia es una función que controla, en especial, el hemisferio derecho. Esta función sin duda se relaciona con la intervención más amplia de este hemisferio en el control de las capacidades musicales y la expresión y reconocimiento de las emociones: la producción de prosodia es algo así como cantar, y la prosodia a menudo sirve de vehículo para expresar la emoción.

Weintraub, Mesulam y Kramer (1981) presentaron a los sujetos de su estudio dos frases escritas y les hicieron una pregunta sobre ellas. Por ejemplo, les presentaron el siguiente par de frases:

«El hombre fue andando al supermercado.»

«La mujer se desplazó hasta la zapatería.»

Se les pidió a los sujetos que respondieran a preguntas leyendo una de las frases. «Intente hacer esto: lea la pregunta siguiente y después lea en voz alta la frase (de las que se acaban de presentar) que contesta a esa pregunta»:

«¿Quién fue andando al supermercado, el hombre o la mujer?»

En la pregunta se dice que alguien fue andando al supermercado, pero pregunta qué persona. Cuando se responde a una pregunta como esta, las personas normalmente enfatizan el elemento de información que se solicita; en este caso dicen: «El *hombre* fue andando al supermercado». Sin embargo, Weintraub y sus colaboradores encontraron que, aunque los pacientes con daño en el hemisferio derecho elegían la frase correcta, fallaban al enfatizar la palabra o enfatizaban una palabra equivocada. Por lo tanto, el hemisferio derecho desempeña un papel tanto en la producción como en la percepción de la prosodia.

En un estudio de neuroimagen funcional, llevado a cabo por Meyer y cols. (2002), los sujetos escucharon frases normales o frases que contenían solo los elementos prosódicos del habla, habiéndose filtrado los sonidos con significado. Como se puede ver en la Figura 14.20, los componentes con significado del habla activaron principalmente el hemisferio izquierdo (regiones en azul y verde), mientras que los componentes prosódicos activaron principalmente el hemisferio derecho (regiones en naranja y amarillo) (véase la ***Figura 14.20***).

Reconocimiento de las voces de personas

Como hemos visto hasta ahora, las palabras del lenguaje transmiten información acerca de acontecimientos, ideas y otros tipos de significado, información que también puede comunicarse por escrito con la misma

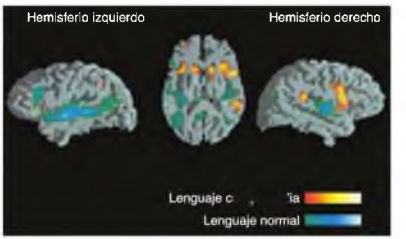


FIGURA 14.20 Atender al lenguaje normal o a sus componentes de prosodia

Imágenes de RM funcional obtenidas mientras los sujetos atendían a los elementos normales del lenguaje (regiones en azul y verde) o a los elementos de prosodia del lenguaje con el componente de significado filtrado (reg ones en naranja y amarillo).

(Tomado de Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D., Lohmann, G., and von Cramon, D. Y. *Human Brain Mapping*, 2002, 17, 73-88. Reproducido con autorización.)

eficacia. La prosodia del discurso transmite información sobre el estado emocional del emisor o aquello que desea enfatizar. Por último, el lenguaje también contiene información totalmente independiente del significado de las palabras: identidad del emisor, su sexo y pistas acerca de su edad.

Las personas aprenden a una edad precoz a reconocer las voces de determinados individuos. Incluso los recién nacidos son capaces de reconocer las voces de sus padres, que al parecer aprendieron mientras estaban en el útero materno (Ockleford y cols., 1988). Algunas personas con lesiones encefálicas delimitadas tienen una gran dificultad para reconocer las voces, trastorno denominado *fonoagnosia*. El primer caso conocido de fonoagnosia congénita (es decir, no causada por daño cerebral) fue descrito por Garrido y cols. (2009). KH, una consultora de dirección de 60 años, siempre había tenido problemas para reconocer a las personas por sus voces. KH leyó un artículo en una revista de divulgación científica que describía la prosopagnosia: dificultad (o incluso incapacidad) para reconocer las caras de las personas. Se dio cuenta de que su trastorno podría ser una forma auditiva del anterior. Las pruebas mostraron que tenía una inteligencia superior al promedio y que obtenía puntuaciones normales o por encima de lo normal en distintas tareas perceptivas, como reconocimiento de caras, percepción del lenguaje, reconocimiento de sonidos ambientales y percepción de música. Una RM estructural no mostró indicios de anomalías encefálicas, pero debe haber, sin duda, ciertas diferencias sutiles en la organización cerebral que causen su problema.

booksmedicos.org

La mayoría de los casos de fonoagnosia se debe a lesiones encefálicas. El reconocimiento de una voz determinada es independiente del reconocimiento de palabras y sus significados. Algunas personas han perdido la capacidad de entender palabras, pero siguen siendo capaces de reconocer voces, mientras que otras muestran la alteración contraria (Belin, Fecteau y Bédard, 2004). Hasta el momento, todos los casos de fonoagnosia adquirida (la causada por daño cerebral) presentan lesiones en el hemisferio derecho, por lo general en el lóbulo parietal o la corteza temporal anterosuperior. Los estudios de neuroimagen funcional han implicado a la corteza temporal anterosuperior derecha en el reconocimiento de voces. Por ejemplo, von Kriegstein y cols. (2003) describieron que esta región se activaba con una tarea que exigía que las personas reconocieran determinadas voces, pero no palabras concretas.

Tartamudeo

El tartamudeo es un trastorno del lenguaje caracterizado por pausas frecuentes, prolongaciones de los sonidos o repeticiones de los sonidos, sílabas o palabras, que alteran el flujo normal del habla. El tartamudeo, en el que al parecer influyen factores genéticos, afecta aproximadamente al 1 % de la población y es tres veces más frecuente en los hombres que en las mujeres (Brown y cols., 2005; Fisher, 2010). El tartamudeo rara vez ocurre cuando una persona dice una sola palabra o se le pide que lea una lista de palabras; por lo general, ocurre al comienzo de una frase, especialmente si la frase que se pretende decir es larga o compleja gramaticalmente. Esto sugiere que es un trastorno de «la selección, inicio y ejecución de las secuencias motoras necesarias para la producción fluida del habla» (Watkins y cols., 2008, p. 50). Quizás una persona que tartamudea necesita más tiempo para planificar los movimientos necesarios para pronunciar una palabra.

El tartamudeo no es consecuencia de anomalías en los circuitos neurales relacionados con los programas motores del habla. Por ejemplo, el tartamudeo se reduce o desaparece cuando una persona lee en voz alta junto con otro orador, canta o lee al compás de un estímulo rítmico. El problema parece radicar más bien en los mecanismos neurales implicados en la planificación y el inicio del habla. En un metaanálisis de estudios de neuroimagen funcional realizado por Brown y cols. (2005), se encontró que las personas que tartamudean suelen tener (en comparación con quienes hablan con fluidez) un exceso de activación del área de Broca y de la ínsula (regiones implicadas en la articulación), del área motora suplementaria y del vermis del cerebelo; y falta de activación de las regiones auditivas del lóbulo temporal. En la Figura 14.21 se compara la actividad cerebral regional de personas que hablan con fluidez y de personas que tartamudean. Las áreas sombreadas en naranja indican las regiones más activadas en el cerebro de los tartamudos; las áreas sombreadas en azul, las más activadas en el cerebro de personas que hablan con fluidez —la única región activada en esta última categoría se encuentra en el lóbulo temporal— (véase la ***Figura 14.21***). Los autores sugieren que el problema puede deberse a una retroalimentación auditiva deficiente de los sonidos de la propia habla del tartamudo, como indica la falta de actividad en el lóbulo temporal, y señalan que, en un estudio con magnetoencefalografía realizado por Salmelin y cols. (2000), se hallaron alteraciones del tiempo normal de activación de las regiones cerebrales implicadas en la producción del habla.

Datos a favor de esta idea incluyen el hecho de que el retraso de la retroalimentación auditiva interfiere en el habla de personas que hablan con fluidez, pero de hecho facilita el habla de muchas personas que tartamudean (Foundas y cols., 2004a). El procedimiento de *retroalimentación auditiva demorada* consiste en que una persona que utiliza auriculares intenta hablar

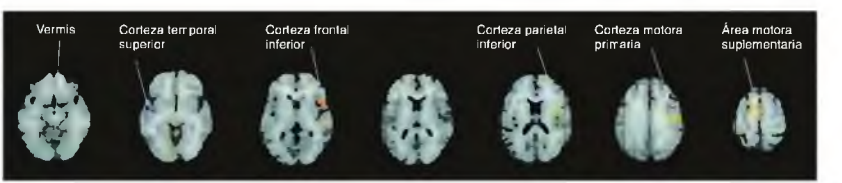


FIGURA 14.21 Tartamudeo y cerebro

Imágenes generadas por ordenador que muestran los datos de un metaanálisis de estudios de neuroimagen funcional de personas que hablan con fluidez (regiones en azul) y personas que tartamudean (regiones en naranja), obtenidas mientras hablaban.

(Tomado de Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., and Fox, P. T. *Human Brain Mapping*, 2005, 25, 105-117. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

normalmente mientras escucha su propia voz, que se ha retrasado con medios electrónicos unos 50-200 ms (de hecho, existen en el mercado aparatos portátiles que incluyen un micrófono, auriculares y un elemento electrónico que posibilita el retraso). En realidad, si las personas que tartamudean solo tuvieran un problema de control de la articulación, no cabría esperar que la retroalimentación auditiva demorada influyera en su fluidez.

Watkins y cols. (2008) utilizaron, asimismo, imágenes tensoriales de difusión, encontrando disminución de la sustancia blanca subyacente a la corteza premotora ventral en personas que tartamudeaban. Sugirieron que los axones que forman esta sustancia blanca conectan la corteza premotora ventral con regiones de la corteza temporal superior y la corteza parietal inferior que participan en la retroalimentación auditiva de la propia voz.

Neumann y cols. (2005) han aportado más pruebas de que la retroalimentación auditiva aparentemente anormal de los tartamudos se refleja en un descenso de activación de su corteza temporal. Los autores utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) para estimar el grado de activación regional cerebral de tartamudos que estaban leyendo en voz alta frases durante dos sesiones, una antes y otra después de un curso de 12 semanas de una terapia para mejorar la fluidez, con resultados satisfactorios. En la Figura 14.22 puede verse que después de la terapia aumentó la activación del lóbulo temporal —región en la que Brown y cols. (2005) observaron descenso de la activación— (véase la ***Figura 14.22***).

FIGURA 14.22 Efectos de la terapia del tartamudeo
Imagen de RM funcional que muestra las regiones del lóbulo temporal superior que presentaron un aumento de activ dac 1 año después de una terapia del tartamudeo satisfactoria.
(Tomado de Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Lanfermann, H., Gall, V., and Giraud, A.-L. *Journal of Fluency Disorders*, 2005, 30, 23-39. Reproducido con autorización.)

RESUMEN INTERMEDIO

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales

Dos regiones cerebrales son especialmente importantes para la comprensión y la producción del lenguaje. El área de Broca, localizada en el lóbulo frontal izquierdo justo delante de la región de la corteza motora primaria que controla los músculos del hab a, está implicada en su producción. En esta región se hallan los recuerdos de las secuencias de movimientos musculares que producen las palabras, cada uno de los cuales está conectado con su equivalencia auditiva en las regiones posteriores del cerebro. La afasia de Broca —que se debe a lesiones del área de Broca, regiones adyacentes de la corteza frontal y la sustancia blanca subyacente— se compone de diversos grados de agramaticalidad, anomia y dificultades de articulación.

El área de Wernicke, que se halla en la zona posterior del lóbulo temporal superior, está implicada en la percepción del habla. La región inmediatamente adyacente al área de Wernicke, en este texto denominada «área posterior del lenguaje», se necesita para comprender el habla y para convertir los pensamientos en palabras. Supuestamente, en el área de Wernicke se localizan las memorias de los sonidos de las palabras; cada una de estas memorias se conecta a través del área posterior del lenguaje con circuitos que contienen las memorias de las propiedades de lo que expresan las palabras y con circuitos responsables de pronunciar las pa abras. El daño cerebral que se restringe al área de Wernicke origina sordera pura para palabras

booksmedicos.org

—pérdida de la capacidad de entender el habla, aunque conservando la producción del habla y la capacidad de lectura y de escritura—. El hemisferio izquierdo interviene en el análisis de los cambios rápidos de los sonidos, lo que coincide con su papel en el análisis de los sonidos del habla, que se caracterizan por dichos cambios. La afasia de Wernicke, causada por una lesión del área de Wernicke y del área posterior del lenguaje, consiste en una deficiente comprensión del habla, mala repetición y producción de un habla fluida pero sin significado. La afasia sensitiva transcortical, producida por un daño del área posterior del lenguaje, incluye mala comprensión y producción de habla, pero los pacientes pueden repetir lo que oyen. Así pues, los síntomas de la afasia de Wernicke (AW) están formados por los de la afasia sensitiva transcortical (AST) más los de la sordera pura para palabras (SPP). Es decir: AW = AST + SPP. La retroalimentación procedente de neuronas espejo que se activan cuando se escucha el discurso de los demás puede facilitar el reconocimiento del habla. El hemisferio derecho participa en el procesamiento de los aspectos más sutiles, figurativos, del habla.

El hecho de que las personas con afasia sensitiva transcortical puedan repetir palabras que no pueden entender sugiere que existe una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca. Por supuesto que la hay: el fascículo arqueado. La lesión de este haz de axones produce afasia de conducción: deterioro de la capacidad de repetir con exactitud lo que se ha escuchado sin que resulte alterada la capacidad de comprender o producir un habla con significado. La existencia de una vía paralela, formada por un haz anterior y uno posterior que establecen conexiones con la corteza parietal inferior, puede ser lo que explique la capacidad de las personas con afasia de conducción pura para entender y parafrasear lo que escuchan.

El significado de las palabras consiste en nuestras memorias de objetos, acciones y otros conceptos asociados con ellos. Estos significados son memorias y se almacenan en regiones de la corteza asociativa, no en las áreas del habla en sí mismas. La afasia anómica, provocada por daño del lóbulo parietal o del temporal, consiste en dificultad para encontrar las palabras, en particular para denominar los objetos. La lesión cerebral puede, asimismo, afectar las «definiciones», así como las «entradas» existentes en el diccionario mental: en efecto, el daño de regiones específicas de la corteza asociativa borra ciertas categorías de significados de palabras. La lesión del área de Broca y regiones adyacentes altera la capacidad de denominar acciones —de pensar en el verbo apropiado—.

El hemisferio izquierdo desempeña el papel más importante en las capacidades lingüísticas de las personas sordas que utilizan el lenguaje de señas, al igual que en las personas que se comunican acústicamente. El lenguaje mediante gestos puede haber sido el precursor del lenguaje vocal: las neuronas espejo del área de Broca son activadas por los movimientos de las manos.

La prosodia incluye cambios de entonación, ritmo y énfasis que añaden significado, especialmente significado emocional, a la frase que se dice. Parece ser que los mecanismos neurales que controlan los elementos de prosodia del habla residen en el hemisferio derecho.

El tartamudeo, al parecer, se debe a anomalías que afectan a los circuitos neurales implicados en la retroalimentación, planificación e inicio del habla, no a los circuitos que contienen los programas motores de la articulación. Las pruebas de neuroimagen funcional indican que la retroalimentación auditiva producida por la propia voz del tartamudo es deficiente. La retroalimentación auditiva demorada, que altera el habla de personas que hablan con fluidez, a menudo facilita el habla de las personas que tartamudean.

Considerando la gran cantidad de términos y síntomas que se han descrito en este apartado, se ofrece una tabla que los resume (véase la ***Tabla 14.1***)

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Suponga que se le pide determinar las capacidades y las alteraciones de personas con afasia. ¿Qué tareas incluiría en su evaluación para comprobar la existencia de alteraciones específicas?
2. ¿Cómo podrían ser los pensamientos de una persona con afasia de Wernicke grave? Dado que el habla de estas personas tiene poco significado, ¿se le ocurre algún modo de examinar a estas personas para averiguar si sus pensamientos tienen más coherencia que sus palabras?

booksmedicos.org

TABLA 14.1 Síndromes afásicos producidos por daño cerebral

Trastorno	Áreas lesionadas	Habla espontánea	Comprensión	Repetición	Denominación
Afasia de Wernicke	Parte posterior de la circunvolución temporal superior (área de Wernicke) y áreas posteriores del lenguaje	Fluida	Deficiente	Deficiente	Deficiente
Sordera pura para palabras	Área de Wernicke o su conexión con la corteza auditiva primaria	Fluida	Deficiente	Deficiente	Buena
Afasia de Broca	Corteza frontal rostral a la base de la corteza motora primaria (área de Broca)	No fluida	Buena	Deficiente[a]	Deficiente
Afasia de conducción	Sustancia blanca del lóbulo parietal por encima de la cisura lateral (fascículo arqueado)	Fluida	Buena	Deficiente	Buena
Afasia anómica	Varias partes de los lóbulos parietal y temporal	Fluida	Fluida	Buena	Deficiente
Afasia transcortical sensorial	Áreas posteriores del lenguaje	Fluida	Deficiente	Buena	Deficiente

[a] Puede ser mejor que el habla espontánea.

Trastornos de la lectura y la escritura

La lectura y la escritura se relacionan estrechamente con la escucha y el habla; así pues, las capacidades de lenguaje oral y de lenguaje escrito tienen muchos mecanismos cerebrales en común. En este apartado se examinan las bases neurales de los trastornos de la lectura y la escritura. Como se verá, el estudio de dichos trastornos ha proporcionado cierta información útil e interesante.

Relación con la afasia

La capacidad de lectura y escritura de las personas con afasia casi siempre es similar a su capacidad de habla y de comprensión de la misma. Por ejemplo, los pacientes con afasia de Wernicke tienen tanta dificultad para leer y escribir como para hablar y comprender el habla. Los pacientes con afasia de Broca comprenden lo que leen, así como pueden entender el habla, pero su lectura en voz alta es, por supuesto, deficiente. Si su habla es agramatical, igualmente lo es su escritura, y fallan en comprender la gramática cuando escuchan el habla y al leer.

Los pacientes con afasia de conducción generalmente tienen algunas dificultades para leer, y cuando leen en voz alta, a menudo producen parafasias semánticas (decir sinónimos para algunas de las palabras que leen), del mismo modo que lo hacen cuando intentan repetir lo que oyen. Dependiendo de la sede de la lesión, algunos pacientes con afasia sensitiva transcortical pueden leer en voz alta con exactitud, pero no logran comprender lo que leen.

Alexia pura

Déjérine (1892) describió un interesante síndrome, que ahora se denomina **alexia pura,** o a veces *ceguera pura para las palabras* o *alexia sin agrafia*. Su paciente tenía una lesión en la corteza visual del lóbulo occipital izquierdo y la parte posterior del cuerpo calloso, y aún podía escribir, aunque había perdido la capacidad de leer. De hecho, si se le mostraba algo que había escrito él mismo, no podía leerlo.

▷ **alexia pura** Pérdida de la capacidad de leer sin que se afecte la capacidad de escribir. Se debe a daño cerebral.

booksmedicos.org

Hace varios años, el autor y algunos colegas estudiaron el caso de un hombre con alexia pura que descubrió su capacidad para escribir de una curiosa manera. Unos cuantos meses después de haber sufrido un traumatismo craneoencefálico que le causó daño cerebral, él y su mujer estaban observando al técnico que reparaba su lavadora. El paciente quiso decir algo en privado a su mujer, de modo que cogió un papel y le escribió una nota. Cuando se lo estaba dando, de pronto ambos se dieron cuenta con asombro de que, pese a que no poder leer, ¡podía escribir! Su mujer le llevó la nota al neurólogo, quien pidió al paciente que la leyera. Aunque recordaba lo esencial del mensaje, no pudo leer las palabras. Desafortunadamente, no se conserva la nota, pero en la Figura 14.23 se representa el escrito de otra persona con alexia pura (véase la ***Figura 14.23***).

FIGURA 14.23 Carta de una persona con alexia pura

Carta escrita a la Dra. Elizabeth Warrington por un paciente con alexia pura. La carta dice lo siguiente: «Querida Dra. Warrington, gracias por su carta del 16 de septiembre. Estaré encantado de ir a su despacho entre las 10 y 10:30 del viernes 17 de octubre. Todavía me resulta muy extraño poder escribir esta carta, pero no ser capaz de leerla unos minutos más tarde. Me alegro de tener la oportunidad de verla. Le saluda atentamente, Harry X».

(Tomado de McCarthy, R. A., and Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press, 1990. Reproducido con autorización.)

Aunque los pacientes con alexia pura no pueden leer, sí pueden reconocer las palabras que se les deletrean en voz alta; por lo tanto, no han perdido el recuerdo de su ortografía. La alexia pura es, indiscutiblemente, un trastorno perceptivo: es similar a la sordera pura para palabras, salvo en que el paciente tiene problemas con las aferencias visuales, no con las auditivas. El trastorno se debe a lesiones que impiden a la información visual llegar a la corteza extraestriada del hemisferio izquierdo (Damasio y Damasio, 1983, 1986; Molko y cols., 2002). La Figura 14.24 explica la razón de que el primero de estos pacientes, visto por Déjérine, no pudiera leer. El primer esquema muestra la vía que seguiría la información visual si una persona tuviera dañada *solo la corteza visual primaria izquierda*. En dicho caso, la persona no tendría visión en el campo visual derecho: no vería nada a la derecha del punto de fijación. Pero las personas con este trastorno pueden leer, su único problema es que tienen que mirar a la derecha de cada palabra para poder verla entera, lo que significa que leen algo más despacio que alguien con visión completa (véase la ***Figura 14.24a***).

Tracemos el flujo de la información visual en una persona con esta lesión cerebral que le permite leer palabras en voz alta. La información procedente del lado izquierdo del campo visual se transmite a la corteza estriada derecha (corteza visual primaria), y después a regiones de la corteza de asociación visual derecha. Desde ahí, la información cruza por la parte posterior del cuerpo calloso y se transmite a una región de la corteza visual de asociación izquierda denominada área de forma de las palabras visual (AFPV), donde se analiza más detalladamente. (Hablaremos más acerca del AFPV más adelante.) La información se transmite entonces a los mecanismos del habla localizados en el lóbulo frontal izquierdo. Así pues, la persona puede leer en voz alta (véase de nuevo la ***Figura 14.24a***).

En el segundo esquema se representa el caso del paciente de Déjérine. Adviértase cómo la lesión adicional del cuerpo calloso impide que la información visual relativa al texto escrito llegue al AFPV en el hemisferio izquierdo. Como esta región cerebral es esencial para la capacidad de reconocer palabras, el paciente era incapaz de leer (véase la ***Figura 14.24b***).

Mao-Draayer y Panitch (2004) presentaron el caso de un hombre con esclerosis múltiple que manifestó síntomas de alexia pura después de haber sufrido una lesión que le dañó tanto la sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital izquierdo como la región posterior del cuerpo calloso. Como se puede ver en la Figura 14.25, las lesiones se encuentran precisamente en los lugares donde Déjérine predijo que podrían causar este

booksmedicos.org

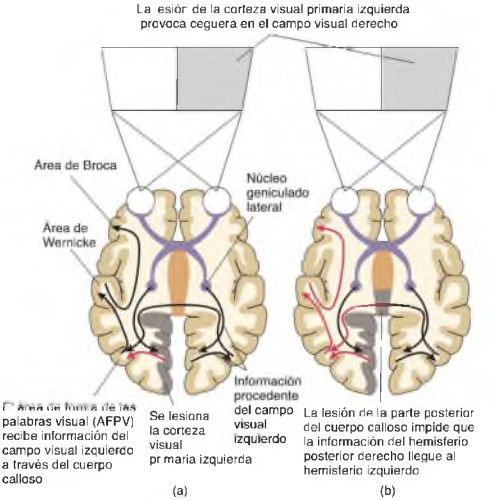


FIGURA 14.24 Alexia pura

Las flechas rojas indican el flujo de información interrumpido por el daño cerebral. (a) Vía que sigue la información cuando una persona con daño cerebral en la corteza visual primaria izquierda lee en voz alta. (b) Una lesión adicional de la parte posterior del cuerpo calloso interrumpe el flujo de información y produce alexia pura.

síndrome, excepto que la lesión está en la sustancia blanca subyacente a la corteza visual primaria izquierda, no en la propia corteza (véase la ***Figura 14.25***).

Hay que decir que los diagramas de la Figura 14.26 son lo más simples y esquemáticos posible, tan solo ilustran la vía implicada en ver una palabra y pronunciarla, omitiendo las estructuras neurales que podrían participar en la comprensión de su significado. Como veremos más adelante en este capítulo, los datos obtenidos en el estudio de pacientes con lesiones cerebrales indican que ver y pronunciar palabras puede ocurrir independientemente de que se entiendan o no. Por lo tanto, aunque los diagramas estén simplificados, no carecen de lógica, dado lo que se sabe acerca de los componentes neurales del proceso de lectura.

Se recordará que la escritura no es la única forma de lenguaje visible: las personas sordas pueden comunicarse por medio del lenguaje de señas igual de bien que las personas con audición normal pueden hacerlo mediante el lenguaje hablado. Hickok y cols. (1995) presentaron el informe de un caso de «ceguera para las señas» debido a una lesión similar a la que provoca alexia pura. El paciente, una mujer sorda diestra, sufrió

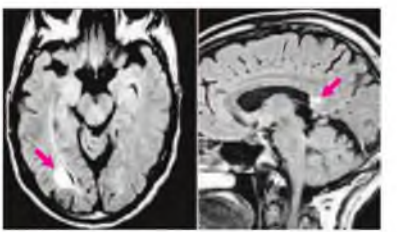


FIGURA 14.25 Alexia pura en un paciente con esclerosis múltiple

El daño corresponde al mostrado en la Figura 14.24b, excepto que las lesiones están en la sustancia blanca correspondiente a la corteza visual primaria izquierda, no en la propia corteza.

(Tomado de Mao-Draayer, Y., and Panitch, H. *Multiple Sclerosis*, 2004, 10, 705-707. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

una apoplejía que le dañó el lóbulo occipital izquierdo y la parte posterior del cuerpo calloso. La lesión no afectó a su capacidad de expresar mediante señas frases coherentes, pero ya no podía entender el lenguaje de señas de otras personas y perdió la capacidad de leer. Conservaba cierta capacidad de comprender señas por separado (correspondientes a palabras por separado), pero no podía comprender frases expresadas mediante señas.

Comprender el proceso de lectura

La lectura implica, al menos, dos procesos distintos: reconocer rápidamente la palabra como un todo y pronunciar cada una de sus letras. Cuando se ve una palabra que resulta familiar, por lo general se la reconoce por su grafía y se pronuncia —proceso conocido como **lectura global de las palabras**—. (En cambio, las palabras muy largas puede que se perciban como segmentos formados cada uno por varias letras.) En el segundo método, que es el que se emplea con las palabras desconocidas, se necesita reconocer las letras individuales y saber cómo suenan estas. A este proceso se le llama **lectura fonética.**

Es fácil obtener pruebas de nuestra capacidad para pronunciar palabras. De hecho, uno puede comprobar por sí mismo que la lectura fonética existe intentando leer las siguientes palabras:

glab trisk chint

Bien, como se ha podido ver, en realidad no son palabras, pero probablemente no haya tenido problemas para pronunciarlas. Obviamente, no se han *reconocido*, ya que lo más probable es que no se hayan visto nunca. Por lo tanto, uno ha tenido que basarse en lo que sabe acerca de los sonidos que están representados por determinadas letras (o por grupos de letras, como *ch*) para figurarse cómo se pronuncian las palabras.

La mejor prueba a favor de que es posible leer palabras sin pronunciarlas, utilizando el procedimiento de palabra global, la aportan estudios de pacientes con una dislexia adquirida (*dislexia* significa «lectura defectuosa»). Las dislexias *adquiridas* son aquellas causadas por lesiones cerebrales de personas que ya saben leer. Por contraposición, las dislexias *del desarrollo* se refieren a dificultades de lectura que se manifiestan cuando los niños están aprendiendo a leer. Las dislexias del desarrollo, que pueden implicar anomalías en los circuitos cerebrales, se discuten en un apartado posterior.

En la Figura 14.26 se representan algunos componentes de los procesos de lectura. El diagrama es una simplificación excesiva de procesos muy complejos, pero ayuda a organizar algunos de los datos obtenidos por los investigadores. En este esquema solo se consideran la lectura y la pronunciación de palabras individuales, no la comprensión del significado del texto. Cuando se ve una palabra conocida, normalmente se la reconoce como un todo y se pronuncia. Si se ve una palabra desconocida o una palabra vacía pronunciable, se necesita intentar leerla fonéticamente (véase la ***Figura 14.26***).

Los investigadores han descrito varios tipos de dislexia adquirida; en este apartado se analizarán tres: la dislexia superficial, la dislexia fonológica y la dislexia directa. La **dislexia superficial** es una alteración que afecta a la lectura global de la palabra. El término *superficial* refleja el hecho de que las personas con este trastorno cometen errores referentes a la forma visual de las palabras y las reglas de pronunciación, no al significado de las palabras, el cual es, metafóricamente, «más profundo» que su forma.

Ya que los pacientes con dislexia superficial tienen dificultades para reconocer las palabras como un todo, se ven obligados a pronunciarlas. Si leen la palabra *pint* y la pronuncian *pinnt*, dirán que esa no es una palabra inglesa (que no lo es, si se pronuncia así). Si la palabra tiene

lectura global de palabras Leer reconociendo la palabra como un todo: «lectura mediante la vista».

lectura fonética Leer descifrando el significado fonético de una secuencia de letras: «lectura mediante el sonido».

dislexia superficial Trastorno de la lectura en el que se pueden leer palabras utilizando un procedimiento fonético, pero se tienen dificultades para leer palabras de ortografía irregular mediante un procedimiento de lectura global.

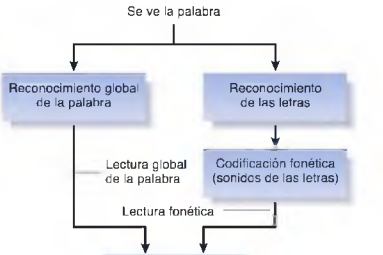


FIGURA 14.26 Modelo del proceso de lectura
Modelo simplificado del proceso de lectura. La lectura global se utiliza en el caso de la mayoría de las palabras conocidas; la lectura fonética se emplea cuando las palabras no resultan conocidas o no tienen significado (como, en inglés, *glab*, *trisk* o *chint*).

booksmedicos.org

un homófono, será imposible entenderla a menos que se lea en el contexto de una frase determinada. Por ejemplo, si se escucha la palabra inglesa *pair* sola, sin tener más información, no se puede saber si el que habla se refiere a *pair, pear* o *pare* («par», «pera» o «arañar», cuya pronunciación en inglés es similar). Así, un paciente con dislexia superficial que lee la palabra *pair* puede decir: «... Podría tratarse de dos cosas: manzanas y... o lo que usted hace con las uñas» (Gurd y Marshall, 1993, p. 594) (véase la ***Figura 14.27***).

Los síntomas de la **dislexia fonológica** son los contrarios a los de la dislexia superficial: los pacientes con este trastorno pueden leer por el procedimiento de palabra global, pero no pueden pronunciar las palabras. Así, pueden leer palabras con las que ya están familiarizados, pero les cuesta mucho llegar a comprender cómo se leen las palabras desconocidas o las palabras vacías pronunciables (Beavois y Dérouesné, 1979; Dérouesné y Beauvois, 1979). (En este contexto, *fonología* —libremente traducida como «leyes del sonido»— se refiere a la relación entre las letras y los sonidos que representan.) Quienes padecen dislexia fonológica pueden ser excelentes lectores si ya han adquirido un buen vocabulario de lectura antes de que sucediera el daño cerebral.

La dislexia fonológica proporciona una prueba más de que la lectura global de la palabra implica diferentes mecanismos cerebrales. La lectura fonológica, que es la única manera como se pueden leer palabras vacías o palabras que aún no se han aprendido, conlleva algún tipo de descodificación de las letras en sonidos. Obviamente, la lectura fonológica del inglés requiere algo más que descodificar el sonido que produce una sola letra, ya que, por ejemplo, algunos sonidos se transcriben como secuencias de dos letras (como *th* o *sh*), y cuando se añade la letra *e* al final de una palabra se alarga una vocal que contiene la palabra (*can* se convierte en *cane*) [pronunciado *kein*] (véase la ***Figura 14.28***).

La lengua japonesa aporta una distinción particularmente interesante entre la lectura fonética y la lectura global. La lengua japonesa se sirve de dos tipos distintos de símbolos escritos. Los símbolos *kanji* son símbolos pictográficos adoptados de la lengua china (aunque se pronuncian como palabras japonesas). Así pues, representan conceptos mediante signos visuales, pero no aportan una guía para pronunciarlos. La lectura de palabras expresadas en símbolos *kanji* es, por lo tanto, análoga a la lectura global de la palabra. Los símbolos *kana* son representaciones fonéticas de sílabas, de modo que codifican información acústica. Estos símbolos se utilizan principalmente para representar palabras extranjeras o palabras japonesas que la mayoría de los lectores probablemente no podría reconocer si se representaran mediante sus símbolos *kanji*. Leer palabras escritas expresadas en símbolos *kana* es, obviamente, una tarea fonética.

Estudios de personas japonesas con daño cerebral localizado han demostrado que la lectura de los símbolos *kana* y *kanji* implica a distintos mecanismos cerebrales (Iwata, 1984; Sakurai y cols., 1994; Sakurai, Ichikawa y

▷**dislexia fonológica** Trastorno de la lectura en el que se pueden leer palabras conocidas, pero se tienen dificultades para leer palabras no conocidas o palabras sin sentido pronunciables.

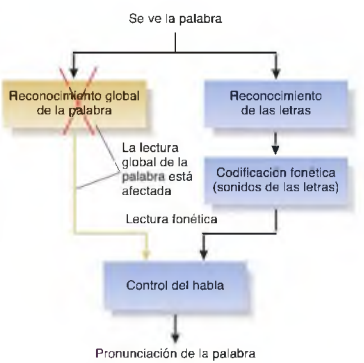


FIGURA 14.27 Dislexia superficial
Según este modelo, la lectura global está afectada; solo se conserva la capacidad de lectura fonética.

FIGURA 14.28 Dislexia fonológica
Según este modelo, la lectura fonética está afectada; solo se conserva la lectura global de la palabra.

booksmedicos.org

Mannen, 2001). La dificultad para leer símbolos *kanji* es semejante a la dislexia superficial, mientras que la dificultad para leer símbolos *kana* es análoga a la dislexia fonológica. ¿Qué regiones están implicadas en estos dos tipos de lectura?

Los datos procedentes de estudios de lesión cerebral y de neuroimagen funcional realizados en lectores de inglés, chino y japonés sugieren que el proceso de lectura global de la palabra sigue el circuito de la vía ventral del sistema visual que llega a la circunvolución fusiforme, localizada en la base del lóbulo temporal. Por ejemplo, los estudios de neuroimagen realizados por Thuy y cols. (2004) y por Liu y cols. (2008) encontraron que la lectura de palabras en *kanji* o de caracteres chinos (lectura global de la palabra) activaba la circunvolución fusiforme izquierda, una región de la corteza cerebral localizada en la base del lóbulo temporal. Esta región ha llegado a conocerse como **área de forma de las palabras visual** o AFPV (Dehaebe, 2009). Como vimos en el Capítulo 6, esta región de la circunvolución fusiforme participa, asimismo, en la percepción de rostros y de otras formas que requieren experiencia en distinguir —y, sin duda, el reconocimiento global de la palabra o el reconocimiento de los símbolos *kanji* requieren experiencia—. La situación de los circuitos neuronales responsables de la lectura fonológica no está tan clara. Muchos investigadores piensan que se trata de la región de corteza cerebral que rodea a la confluencia del lóbulo parietal inferior y el lóbulo parietal superior (la corteza temporoparietal), y luego sigue un haz de fibras que va desde esta región hasta la corteza frontal inferior, la cual incluye al área de Broca (Sakurai y cols., 2000; Jobard, Crivello y Tzourio-Mazoyer, 2003; Thuy y cols., 2004; Tan Li y cols., 2005). Sin embargo, las lesiones restringidas a la corteza del AFPV (sin daño de la sustancia blanca subyacente) producen alexia pura (Beversdorf y cols., 1997). Así pues, aunque en la lectura fonológica pueda estar implicada la corteza temporoparietal, el AFPV parece ser esencial en ambos tipos de lectura. El hecho de que la lectura fonológica implique al área de Broca sugiere que esta lectura puede realmente implicar articulación —que pronunciamos las palabras no tanto al «oírlas» en la cabeza como al sentirnos pronunciándolas en silencio—. (Como vimos en la primera parte del capítulo, la retroalimentación procedente de la corteza frontal inferior participa en la percepción de las palabras habladas.) Una vez que se han identificado las palabras —por cualquiera de estos medios—, se ha de acceder a su significado, lo que significa que las dos vías convergen en regiones del cerebro que intervienen en el reconocimiento del significado de la palabra, estructura gramatical y semántica (véase la ***Figura 14.29***).

De hecho, los circuitos neurales implicados en procesar la información auditiva y escrita han de converger finalmente, ya que ambos han de tener acceso a la misma información lingüística y semántica que identifica las palabras y su significado. Un interesante estudio, realizado por Marinkovic y cols. (2003), utilizó la técnica de magnetoencefalografía para determinar la activación cerebral regional cuando los sujetos escuchaban o leían palabras independientes. Como muestra la Figura 14.30 (parte izquierda), la activación neural responsable del análisis de la palabra hablada comienza en la corteza auditiva del lóbulo temporal y se extiende a la corteza auditiva de asociación del lóbulo temporal superior (incluyendo al área de Wernicke), y después a la corteza frontal inferior (incluyendo al área de Broca). Y la activación neural que corresponde al análisis de una palabra impresa (Figura 14.30, parte derecha) comienza en la corteza visual y se extiende a la base del lóbulo temporal (incluida el AFPV en la circunvolución fusiforme), y luego a la corteza frontal inferior. La corteza temporoparietal

▷ **área de forma de las palabras visual (AFPV)** Región de la circunvolución fusiforme localizada en la base del lóbulo temporal, que desempeña una función fundamental en el reconocimiento global de la palabra.

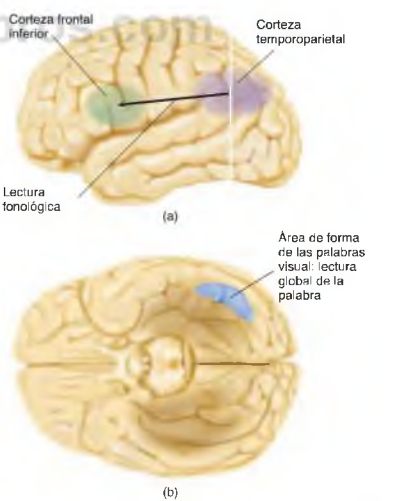


FIGURA 14.29 Lectura fonológica y lectura global de la palabra

(a) Lectura fonológica. (b) Lectura global de la palabra.

booksmedicos.org

recibe escasa activación, posiblemente porque los sujetos eran lectores expertos que no necesitaban decir en voz alta las palabras de uso corriente que se les pidió que leyeran (véase la ***Figura 14.30***).

Consideremos el papel del AFPV. Obviamente, algunas partes de la corteza visual de asociación deben estar implicadas en la percepción de las palabras escritas. Se recordará del Capítulo 6 que la agnosia visual es una anomalía perceptiva por la que las personas con una lesión bilateral de la corteza visual de asociación no pueden reconocer los objetos mediante la vista. Sin embargo, las personas con agnosia visual conservan la capacidad de leer, lo que significa que el análisis perceptivo de los objetos y las palabras implica al menos algunos mecanismos cerebrales diferentes. Esto es a la vez interesante y desconcertante. Indudablemente, la capacidad de leer no puede haber modelado la evolución del cerebro humano, ya que la invención de la escritura solo cuenta con unos pocos miles de años de antigüedad y hasta hace poco la inmensa mayoría de la población mundial era analfabeta. Así pues, la lectura y el reconocimiento de objetos se sirven de mecanismos cerebrales que sin duda existían mucho antes de la invención de la escritura. No obstante, al igual que la experiencia de ver caras afecta al desarrollo del área facial fusiforme localizada en el hemisferio derecho, la experiencia de aprender a leer palabras afecta al desarrollo del circuito neuronal en el área de forma de las palabras visual, la cual, posiblemente no por mera coincidencia, se encuentra en la corteza fusiforme del hemisferio izquierdo. En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Brem y cols. (2010) se obtuvieron imágenes encefálicas de niños pequeños (media: 6,1 años de edad) que aún no habían aprendido a leer. Inicialmente, la visión de palabras escritas activaba la región occipitotemporal posterior ventral bilateralmente. Tras 3-4 horas enseñándoles las asociaciones entre letras escritas y sus sonidos, la visión de las palabras activaba el hemisferio izquierdo. Claramente, aprender a leer afecta a las conexiones del sistema neuronal implicado en el reconocimiento de letras y sonidos.

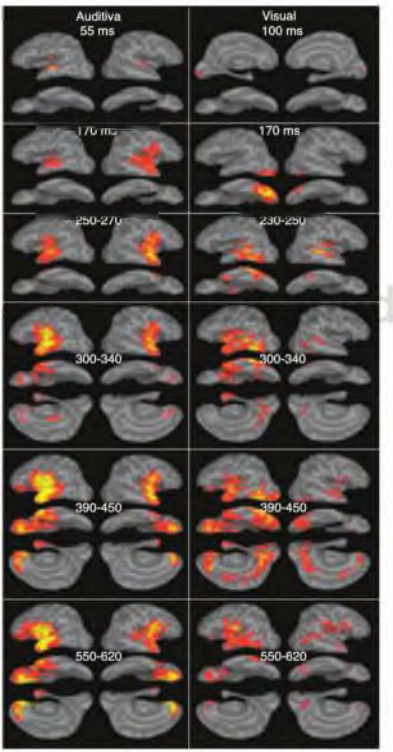


FIGURA 14.30 Escuchar y leer palabras
Progresión de la actividad regional estimada mediante magnetoencefalografía después de oír o leer una palabra.
(Tomado de Marinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., Carr, V., and Halgren, E. *Neuron*, 2003, 38, 487-497. Reproducido con autorización.)

Al menos dos lenguajes escritos fueron inventados por personas específicas. El hangul, la forma escrita del lenguaje coreano, fue inventado por el rey Sejong (y sus eruditos) en el siglo XIV. Los caracteres del alfabeto hangul se diseñaron para que se parecieran a las formas que adopta la boca cuando se pronuncian. A principios del siglo XIX, Sequoyah, un indio *cherokee* que vivía en lo que ahora es el Estado de Carolina del Norte, reconoció el valor de las «hojas parlantes» que los colonos europeos utilizaban para registrar información y enviarse mensajes entre ellos, y dedicó 12 años a desarrollar una versión escrita de su propio lenguaje. Al principio, intentó elaborar pictogramas para representar cada palabra, pero abandonó ese intento cuando su complejidad se hizo obvia. Entonces analizó los sonidos de su lengua y seleccionó 85 símbolos —basándose en letras inglesas y griegas que encontró en libros y en algunos símbolos adicionales que se inventó—. Desconocía los sonidos que las letras inglesas y griegas representaban, de modo que los sonidos que les asignó no guardaban relación con los del lenguaje del cual procedían. A los pocos meses de haber hecho público el alfabeto de Sequoyah, miles de *cherokees* aprendieron a leer y escribir.

El área facial fusiforme nos otorga la capacidad de reconocer rápidamente la configuración única de los ojos,

booksmedicos.org

la nariz, los labios y otros rasgos de la cara de una persona, incluso cuando haya pocas diferencias entre los rostros de dos personas. Por ejemplo, los padres y los amigos íntimos de los gemelos univitelinos, o idénticos, pueden saber de un vistazo a cuál de los gemelos están viendo. Del mismo modo, gracias al AFPV podemos reconocer una palabra incluso si esta se parece mucho a otra (véase la ***Figura 14.31***). También podemos reconocer rápidamente palabras escritas en diferente *tipografía,* fuente, o en MAYÚSCULAS o minúsculas. Esto significa que el AFPV puede reconocer la palabra global aunque se presente con diferente forma: por supuesto, silla y SILLA no tienen la misma apariencia. A un lector experimentado le lleva el mismo tiempo leer palabras conocidas de tres letras que palabras conocidas de seis letras (Nazir y cols., 1998), lo que significa que el proceso de lectura global de la palabra no necesita identificar las letras una por una, así como el proceso de reconocimiento de caras en la corteza fusiforme derecha no tiene que identificar individualmente cada rasgo de una cara antes de reconocer un rostro. En vez de ello, reconocemos varias letras y su posición relativa respecto a las otras.

En un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Vinckier y cols. (2007), se investigó cómo el cerebro reconoce una palabra global. En primer lugar, conviene definir algunos conceptos. Un *bigrama* es una secuencia de dos letras (*bi:* «dos», *grama:* «*algo escrito*»). Los *bigramas frecuentes* son secuencias de dos letras que a menudo se encuentran en un determinado idioma. Por ejemplo, el bigrama *SH* se encuentra con frecuencia en inglés. Por lo contrario, *LQ* es un bigrama *poco frecuente* en dicho idioma. Los *cuadrigramas* son una secuencia de cuatro letras y pueden clasificarse como frecuentes o infrecuentes. Revisemos ahora el estudio de Vinckier y su equipo. Pidieron a lectores adultos que miraran los siguientes estímulos: 1) secuencias de falsas fuentes (símbolos sin sentido parecidos a letras); 2) secuencias de letras poco frecuentes; 3) secuencias que contenían solamente bigramas poco frecuentes; 4) secuencias que contenían bigramas frecuentes; 5) secuencias que contenían cuadrigramas frecuentes, y 6) palabras reales. (En la ***Figura 14.32*** pueden verse ejemplos de dichos estímulos.)

En las pruebas de neuroimagen funcional se observó que unas regiones del cerebro eran activadas por todos estos estímulos visuales, incluidos los símbolos similares a letras; otras regiones eran activadas por las letras, pero no por los símbolos, y así sucesivamente, hasta las regiones que eran activadas por las palabras reales. La región más selectiva incluía a la región anterior de la corteza fusiforme izquierda (el AFPV), que solo era activada por palabras reales. De hecho, como se puede ver en la Figura 14.33, las imágenes revelaron un gradiente de selectividad en sentido posterior-anterior, desde los símbolos hasta la palabra global, a lo largo de la base del lóbulo occipital y temporal izquierdos. Se observó un segundo gradiente, más pequeño, en el área de Broca. Es de suponer que este gradiente representaba la lectura fonética —decodificación de los sonidos representados por los estímulos que veían los sujetos—. Obsérvese que los símbolos parecidos a letras (resaltados en rojo) produjeron muy poca actividad en el área de Broca. Esto tiene sentido, ya que no hay modo de pronunciar dichos símbolos (véase la ***Figura 14.33***).

En muchos estudios se ha encontrado que la lesión del AFPV produce dislexia superficial, esto es, que dificulta la lectura de palabra global. Los resultados de un estudio realizado por Gaillard y cols. (2006) combinaron pruebas de RMf y de lesión cerebral obtenidas en un solo sujeto a favor de que la corteza fusiforme izquierda incluye, en efecto, dicha región. Un paciente con un trastorno de convulsiones epilépticas grave llegó a ser candidato para una intervención quirúrgica destinada a eliminar el foco epiléptico. Antes de que se le realizara la intervención, el paciente vio palabras impresas y fotos de rostros, casas y utensilios mientras se escaneaba su cerebro. Se le advirtió de que el foco estaba localizado en una región que juega un importante papel en la lectura, pero sus síntomas eran tan graves que eligió someterse a la operación. Como se suponía, esta le

Castellano	Árabe		Hindi		Chino (mandarín)	
caras varas	رمان	زمان	आज	आजा	夫	天
	granada	tiempo/era	hoy	ven	hombre	cielo

Figura 14.31 Sutiles diferencias entre palabras escritas

A menos que se sepa leer árabe, hindi o chino, hay que examinar cuidadosamente estas palabras en esas lenguas para encontrar las pequeñas diferencias en la grafía que existen entre ellas. Sin embargo, como lector de castellano, se reconocen inmediatamente las palabras *cara* y *vara* en esta lengua.

(Adaptado de Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M., and Matthews, P. M. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2006, 18, 911-922).

Tipos de estímulos

Fuente falsa	Letras poco frecuentes	Letras frecuentes	Bigramas frecuentes	Cuadrigramas frecuentes	Palabras
ᒣҕПᚋПᛩ	JZWYWK	QOADTQ	QUMBSS	AVONIL	MOUTON

Ejemplos

Figura 14.32 Estímulos usados en una prueba de reconocimiento de palabras

Estos ejemplos se emplearon en el experimento de Vinckier y cols. (2007). En francés, *mouton* significa oveja (el experimento se realizó en Francia).

booksmedicos.org

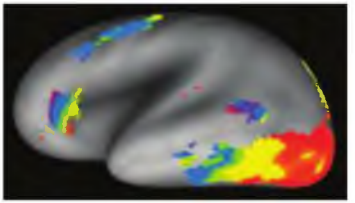


FIGURA 14.33 Reconocimiento de palabras en el área de la forma de las palabras visual (AFPV)

En la imagen pueden verse las regiones del cerebro que respondieron selectivamente a símbolos parecidos a letras, letras poco frecuentes, letras frecuentes, bigramas, cuadrigramas y palabras. Esta gama se indica mediante colores que van del rojo al violeta. Se observó un gradiente de respuesta en el AFPV y en el área de Broca.

(Tomado de Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J. P., Sigman, M., and Cohen, L. *Neuron*, 2007, 55, 143-156. Reproducido con autorización de Elsevier.)

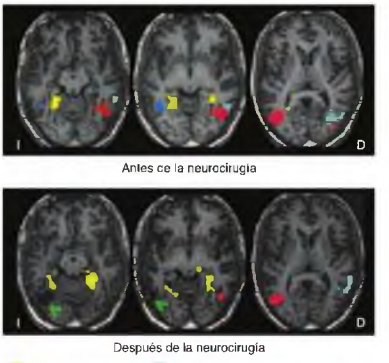


FIGURA 14.34 Efectos de la lesión del área de la forma de las palabras visual (AFPV)

Imágenes que muestran la respuesta de regiones cerebrales a palabras, caras, casas e instrumentos antes y después de la extirpación quirúrgica de una pequeña región de AFPV. Obsérvese que no hay respuesta a las palabras (en azul oscuro), pero se sigue respondiendo a caras, casas e instrumentos. Las flechas verdes indican la sede de la lesión.

(Tomado de Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clémenceau, S., Volle, E., Hasboun, D., Dupont, S., Baulac, M., Dehaene, S., Adam, C., and Cohen, L. *Neuron*, 2006, 50, 191-204. Reproducido con autorización de Elsevier.)

produjo una alteración de la capacidad de lectura global de la palabra. Una combinación de técnicas de neuroimagen funcional y estructural reveló que la lesión —que era muy pequeña— se localizaba en la circunvolución fusiforme, la sede del AFPV (véase la ***Figura 14.34***).

¿A qué se dedicaba la región de la corteza de asociación visual que ahora conocemos como AFPV antes de que las personas inventaran el lenguaje escrito? (Es más, ¿qué hace esta región en personas analfabetas contemporáneas?) Como señalan Dehaene y cols. (2010):

> Los inventos culturales, como lectura y matemáticas, son demasiado recientes para haber influido en el genoma humano. Por tanto, deben adquirirse gracias al reciclaje de redes neuronales que evolucionaron con otros fines, pero cuyas propiedades iniciales son lo suficientemente parecidas a la función final, y que poseen la plasticidad necesaria, especialmente durante la infancia, para que su funcionalidad se convierta parcialmente en esta nueva tarea (pág. 1.837).

Szwed y cols. (2009) destacan que las claves más importantes para el reconocimiento de objetos (que es la actividad fundamental del sistema visual) son aquellas que permanecen relativamente constantes aunque observemos los objetos desde distintos ángulos. Las más fiables de estas claves son los modos en que se unen las líneas en los vértices, formando conexiones con formas particulares, como L, T y X. (Me parece que ya sabe lo que viene después.) Szwed y sus colaboradores presentaron dibujos incompletos de objetos y letras en los que faltaban los vértices (uniones entre líneas) o porciones de los segmentos intermedios (líneas entre estas uniones). La Figura 14.35 muestra un dibujo y una palabra sin vértices. ¿Puede averiguar qué son? (véase la ***Figura 14.35***). Pase la página y observe el mismo dibujo y la misma palabra, pero esta vez sin los segmentos intermedios. Estoy seguro de que le costará menos reconocerlos (véase la ***Figura 14.37***).

A mí me resultó más sencillo reconocer el dibujo y la palabra con los vértices intactos (como creo que al lector también), y así sucedió con las personas que participaron en el estudio de Szwed y sus colaboradores.

Changizi y cols. (2006) analizaron la configuración de letras y símbolos empleados en un gran número de sistemas de escritura, antiguos y actuales, procedentes de todo el mundo. Encontraron que estos caracteres parecen haber sido escogidos por las culturas que los inventaron para asemejarse a los presentes en objetos de la naturaleza, y todos ellos suponen uniones de líneas. Las primeras formas de escritura usaron dibujos, pero estos se simplificaron y finalmente se transformaron en líneas simples o líneas y curvas secantes. Incluso símbolos complejos como los caracteres chinos están compuestos por

booksmedicos.org

FIGURA 14.35 Reconocimiento de objetos y palabras con los vértices eliminados

(Adaptado de Szwed, M., Cohen, L, Qiao, E., and Dehaene, S. *Vision Research*, 2009, 49, 718-725.)

pinceladas que se cortan entre sí. La Figura 14.36 muestra unas cuantas de las formas en que pueden transformarse distintos tipos de intersecciones de dos segmentos rectos en letras presentes en varios sistemas de escritura (véase la ***Figura 14.36***). Presumiblemente, la región del encéfalo que se convierte en el AFPV a través del proceso de aprender a leer evolucionó originalmente con el fin de reconocer objetos mediante el aprendizaje de la configuración de las líneas (rectas y curvas) y sus uniones. Nuestros antepasados inventaron formas de escritura cuyos símbolos presentan estas características, y una parte de la circunvolución fusiforme se «reciclo» (como lo formularon Dehaene y cols.) en el AFPV.

Como se menciona antes en este capítulo, reconocer una palabra hablada es diferente a comprenderla. Por ejemplo, los pacientes con afasia sensitiva transcortical pueden repetir lo que se les dice aun cuando no den señales de haber entendido lo que han escuchado o han dicho. Lo mismo puede decirse de la lectura. La **dislexia directa** se parece a la afasia sensitiva transcortical salvo en que las palabras afectadas son las escritas, no las habladas (Schwartz, Marin y Saffran, 1979; Lytton y Brust, 1989; Gerhand, 2001). Los pacientes con dislexia directa pueden leer en voz alta, *aunque no pueden entender las palabras que dicen*. Tras sufrir un ictus que le dañó los lóbulos frontal y temporal izquierdos, el paciente de Lytton y Brust perdió la capacidad de comunicarse verbalmente: su discurso no tenía sentido y no podía comprender lo que otros le decían. No obstante, podía leer palabras que le resultaban familiares, pero *no podía* leer palabras vacías pronunciables; por lo tanto, había perdido la capacidad

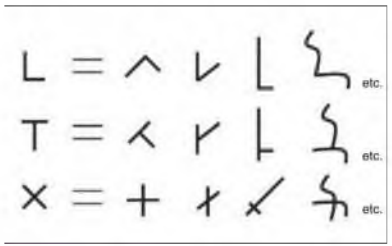


FIGURA 14.36 Ejemplos de formas en las que distintos tipos de intersecciones entre dos segmentos rectos pueden transformarse en letras presentes en varios sistemas de escritura

(Adaptado de Changizi, M. A., Zhang, Q., Ye, H., and Shimojo, S. *American Naturalist*, 2006, 167, E117-E139.)

de lectura fonética. Su dificultad de comprensión parecía total: cuando los investigadores le presentaron una palabra y varias imágenes, una de las cuales correspondía a la palabra, leyó la palabra correctamente, pero no pudo decir cuál de las imágenes casaba con ella. La paciente de Gerhand presentaba un patrón similar de alteraciones, a

dislexia directa Trastorno del lenguaje provocado por daño cerebral en el cual se pueden leer palabras en voz alta, aunque no se comprenden.

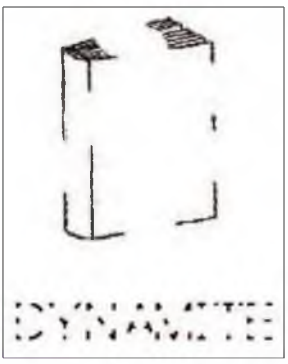


FIGURA 14.37 Reconocimiento de objetos y palabras en los que se han eliminado segmentos intermedios de las líneas.

(Adaptado de Szwed, M., Cohen, L, Qiao, E., and Dehaene, S. *Vision Research*, 2009, 49, 718-725.)

booksmedicos.org

excepción de que podía leer fonéticamente: podía articular palabras vacías pronunciables. Estos datos indican que las regiones cerebrales responsables de la lectura fonética y de la lectura global de la palabra se conectan directamente cada una de ellas con las regiones cerebrales responsables del habla.

Dislexias del desarrollo

Algunos niños tienen gran dificultad para aprender a leer y nunca llegan a hacerlo con soltura, aunque, por otra parte, son inteligentes. Los trastornos del aprendizaje que afectan específicamente al lenguaje, llamados **dislexias del desarrollo,** tienden a darse en determinadas familias, dato que sugiere la existencia de un componente genético (y, por tanto, biológico). La tasa de concordancia de gemelos monocigóticos oscila entre el 84 % y el 100 %, y la de los gemelos dicigóticos entre el 20 y el 35 % (Démonet, Taylor y Chaix, 2004). Los estudios de ligamiento y asociación indican que los cromosomas 3, 6 y 15 podrían contener los genes responsables de distintos componentes de este trastorno (Kang y Drayna, 2011).

Como se vio antes, el hecho de que el lenguaje escrito sea una invención reciente significa que la selección natural quizá no nos haya dotado de mecanismos cerebrales cuya única función sea interpretar el lenguaje escrito. Así pues, no se debería creer que la dislexia del desarrollo implique únicamente deficiencias de lectura. De hecho, los investigadores han encontrado una serie de alteraciones del lenguaje que *no* afectan directamente a la lectura. Una alteración frecuente es la falta de conciencia fonológica, esto es, a las personas con dislexia del desarrollo les cuesta combinar o reorganizar los sonidos de las palabras que escuchan (Eden y Zeffiro, 1998). Por ejemplo, tienen dificultades para darse cuenta de que, si se elimina el primer sonido de «gato», queda la palabra «ato». También tienen problemas para distinguir el orden de las secuencias de sonidos (Helenius, Uutela y Hari, 1999). Podría suponerse que dificultades como estas alteran la capacidad de lectura fonética. Los niños con dislexia tienden, asimismo, a presentar una marcada dificultad para escribir: cometen errores de ortografía, manifiestan una deficiente organización espacial de las letras, omiten letras y en su escritura suele apreciarse un insuficiente desarrollo gramatical (Habib, 2000).

La dislexia del desarrollo es un rasgo heterogéneo y complejo, por lo tanto, seguro que tiene más de una causa. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han examinado detalladamente la naturaleza de las alteraciones descritas en personas con dislexia del desarrollo han encontrado que los trastornos fonológicos son los más frecuentes. Por ejemplo, en un estudio de 16 disléxicos, realizado por Ramus y cols. (2003), se encontró que todos ellos tenían dificultades fonológicas: 10 tenían también problemas auditivos, cuatro tenían también un problema motor y dos tenían también un problema visual. Estas alteraciones —especialmente las auditivas— agravaban su dificultad para leer, pero no parecían ser la causa principal de esta. Cinco tenían solo problemas fonológicos, que eran lo suficientemente graves para interferir en su capacidad de leer.

Mediante pruebas de neuroimagen funcional, se han obtenido algunos datos indicativos de que el cerebro de personas con dislexia procesa la información escrita de modo distinto a como lo hace el de los lectores competentes. Por ejemplo, Shaywitz y cols. (2002) pidieron a 70 niños con dislexia y 74 sin dislexia que leyeran palabras reales y palabras sin sentido pronunciables, y encontraron pautas de activación cerebral significativamente distintas en los dos grupos. La capacidad lectora de un niño se relacionaba directamente con la activación del AFPV izquierdo. Hoeft y cols. (2007) encontraron que los disléxicos mostraban un descenso de la activación en la corteza temporoparietal izquierda (situada en posición dorsal a la región identificada por Shaywitz y colaboradores) y en el AFPV. También observaron *hiperactivación* en la región inferior de la corteza frontal izquierda, incluida el área de Broca. Es de suponer que la activación del área de Broca reflejaba un intento de descodificar la fonología de la información incompleta que estaban recibiendo desde las zonas con un funcionamiento deficiente de las regiones cerebrales más posteriores implicadas en la lectura.

En la mayoría de los idiomas —entre ellos el inglés— hay muchas palabras irregulares[3]. Por ejemplo, consideremos los términos ingleses *cough, rough, bough* y *through*. Ya que no existe una regla fonética que describa cómo han de pronunciarse esas palabras, quienes leen inglés están obligados a memorizarlas. De hecho, los 40 sonidos que distinguen a las palabras inglesas pueden deletrearse de más de 1.120 maneras distintas. En contraposición, el italiano es mucho más regular: este idioma contiene 25 sonidos diferentes que pueden deletrearse con solo 33 combinaciones de letras (Helmuth, 2001). Paulesu y cols. (2001) encontraron que la dislexia del desarrollo es poco frecuente en personas que hablan italiano y mucho más habitual en quienes hablan inglés o francés (otra lengua con muchas palabras irregulares). Paulesu y sus colaboradores localizaron estudiantes universitarios de Italia, Francia y Gran Bretaña con una historia clínica de dislexia. Fue más difícil encontrar italianos con dislexia, y su trastorno era mucho menos grave que el de los que hablaban inglés o francés. Sin embargo, cuando

[3] En cuanto a la correspondencia entre su ortografía y su pronunciación. *(N. de la T.)*

▷ **dislexia del desarrollo** Dificultades de lectura en una persona con nivel de inteligencia y capacidad perceptiva normales. Es de origen genético o se debe a factores prenatales o perinatales.

booksmedicos.org

se les pidió a los tres grupos que leyeran mientras se les realizaba una exploración con TEP, todas las imágenes de TEP revelaron el mismo patrón: un descenso de actividad en la región occipitotemporal izquierda —la misma región en general que identificaron Shaywitz y cols. (2002)—. Paulesu y sus colaboradores concluyeron que las anomalías cerebrales que originan la dislexia eran similares en las personas de los tres países que habían estudiado, pero que la regularidad de la pronunciación italiana hacía que aprender a leer fuera más fácil para los potenciales disléxicos italianos. Por cierto, otros idiomas «amigos de la dislexia» incluyen al español, finlandés, checo y japonés. Uno de los autores de este estudio, Chris D. Frith, cita el caso de un chico australiano que vivía en Japón y aprendió a leer japonés normalmente, pero padecía dislexia en inglés (Recer, 2001). Si la ortografía de las palabras inglesas fuera regular[3] (por ejemplo, *frend* en vez de *friend; frate* en vez de *freight; coff* en vez de *cough*), muchos niños que llegan a padecer dislexia en las condiciones del sistema actual se convertirían en mejores lectores. Por una u otra razón, no prevemos este hecho en un próximo futuro.

Comprender el proceso de escritura

La escritura se basa en conocer las palabras que van a escribirse, así como la estructura gramatical apropiada de las frases que van a formar. Por lo tanto, si un paciente es incapaz de expresarse mediante el habla, no sería de extrañar que presentara asimismo una alteración de la escritura *(disgrafía)*. Además, la mayoría de los casos de dislexia se acompañan de disgrafía.

Un tipo de trastorno de escritura implica dificultades de control motor —dirigir los movimientos de un bolígrafo o un lápiz para formar letras o palabras—. Los investigadores han descrito tipos específicos de trastornos de escritura que pertenecen a esta categoría. Por ejemplo, algunos pacientes pueden escribir números, pero no letras; otros pueden escribir letras mayúsculas, pero no letras minúsculas; otros pueden escribir consonantes, pero no vocales; otros pueden escribir con letras que se usan habitualmente, pero no con letras de imprenta; y otros pueden escribir letras normalmente, pero tienen dificultades para colocarlas de una manera ordenada en la página (Cubelli, 1991; Alexander y cols., 1992; Margolin y Goodman-Schulman, 1992; Silveri, 1996).

En el control de la escritura participan muchas regiones del cerebro. Por ejemplo, las lesiones que originan diversos tipos de afasia producirán dificultades de escritura similares a las observadas en el habla. La organización de los aspectos motores de la escritura implica a la región dorsal del lóbulo parietal y a la corteza premotora. Estas regiones (y, por supuesto, la corteza motora primaria) se activan cuando se escribe, y su lesión imposibilita escribir (Otsuki y cols., 1999; Katanoda, Yoshikawa y Sugishita, 2001; Menon y Desmond, 2001). En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Rijntjes y cols. (1929), se les pidió a los sujetos que trazaran con el dedo su nombre, ya fuera con el dedo índice o con el dedo gordo del pie. En ambos casos, hacerlo activó la corteza premotora que controla los movimientos de la mano. Este hallazgo sugiere que cuando aprendemos a realizar una serie compleja de movimientos, la información importante se almacena en las regiones de la corteza motora de asociación que controla la parte del cuerpo que se está utilizando, pero que dicha información se puede utilizar para controlar movimientos similares de otras partes del cuerpo. Longcamp y cols. (2005) observaron que el simple hecho de mirar caracteres alfabéticos activaba la corteza premotora: el lado izquierdo en las personas diestras y el lado derecho en las zurdas (véase la ***Figura 14.38***).

Un tipo más básico de trastorno de la escritura implica problemas de la capacidad de deletrear palabras, en contraposición a problemas para realizar movimientos de precisión con los dedos. El resto del presente apartado se dedicará a este tipo de trastorno. Al igual que leer, escribir (o, más específicamente, deletrear), implica más de un procedimiento. El primer método se relaciona con la audición. Cuando los niños adquieren las capacidades lingüísticas, primero aprenden a reconocer los sonidos de las palabras, luego aprenden a decirlas, luego a leerlas y luego a escribirlas. Sin duda,

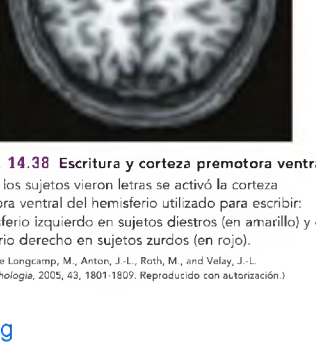


Figura 14.38 Escritura y corteza premotora ventral
Cuando los sujetos vieron letras se activó la corteza premotora ventral del hemisferio utilizado para escribir: el hemisferio izquierdo en sujetos diestros (en amarillo) y el hemisferio derecho en sujetos zurdos (en rojo).
(Tomado de Longcamp, M., Anton, J.-L., Roth, M., and Velay, J.-L. *Neuropsychologia*, 2005, 43, 1801-1809. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

leer y escribir dependen estrechamente de las capacidades que se han aprendido previamente. Por ejemplo, para escribir la mayoría de las palabras hemos de ser capaces de «pronunciarlas para nuestros adentros», es decir, escucharlas y articularlas mentalmente sin vocalizar. Si uno quiere comprobarlo, pruebe a escribir de memoria una palabra larga como *antiseparatista* y vea si puede hacerlo sin pronunciar para sí la palabra. Si uno recita un poema o canta una canción para sus adentros, susurrando, comprobará que su escritura se detiene.

Una segunda manera de escribir conlleva transcribir una imagen del aspecto que presenta una palabra particular —copiar una imagen visual mental—. ¿Alguna vez ha examinado detenidamente la imagen de una palabra de modo que pudiera recordar cómo se escribe? Algunas personas no dominan bien el deletreo fonológico y tienen que escribir ciertas palabras para ver si su forma es la correcta. Este procedimiento, obviamente, implica recuerdos *visuales*, no acústicos.

Un tercer modo de escribir implica memorizar secuencias de letras. Estas secuencias se aprenden como se aprenden los poemas o la letra de una canción. Por ejemplo, muchos americanos aprendieron a deletrear *Mississippi* con una tonadilla que era algo así como: **M-i-ss-i-ss-i-pp-i**, enfatizando las letras en negrita. (De manera parecida, la mayoría de los anglohablantes recitan el alfabeto con el ritmo de una canción infantil que se utiliza frecuentemente para enseñarlo). Este método implica memorizar secuencias de nombres de letras, no traducir los sonidos a sus correspondientes letras.

Por último, el cuarto modo de escribir implica recuerdos motores. Sin duda, memorizamos secuencias motoras de las palabras que nos son muy conocidas, como nuestro nombre. La mayoría de nosotros no necesita pronunciar para sus adentros su nombre cuando escribe su firma, ni tampoco necesita decirse la secuencia de las letras, ni imaginar cómo es su firma.

Escribir normalmente implica tomar un lápiz o un bolígrafo y trazar algo con él en un trozo de papel. Pero podemos crear registros visuales con el teclado de una máquina de escribir o de un ordenador. Los primeros tres procedimientos de escritura (pronunciar las letras de una palabra, visualizarla o recitar una secuencia de letras memorizada) se aplican tanto a la mecanografía como a la escritura. No obstante, los movimientos que se hacen con las manos y los dedos son diferentes cuando se escribe que cuando se mecanografía. Los mecanógrafos con experiencia aprenden secuencias automáticas de movimientos producidas por las palabras que se utilizan frecuentemente, pero estos movimientos son diferentes de los que haríamos al escribir esas palabras. Otsuki y cols. (2002) relataron el caso de un hombre que perdió su capacidad de mecanografiar tras un ictus que le dañó la zona ventral del lóbulo frontal izquierdo. Su capacidad de hablar y entender el habla, de leer y de escribir no resultaron afectadas, y no presentó otros trastornos motores obvios además de *distipia* (dificultades para mecanografiar), como la denominaron los investigadores.

Los datos neurológicos apoyan al menos las tres primeras de estas especulaciones. El daño cerebral puede alterar el primero de estos procedimientos: la escritura fonética. Esta anomalía se denomina **disgrafia fonológica** (Shallice, 1981). (*Disgrafia* se refiere a una dificultad de escritura, así como *dislexia* alude a una dificultad de lectura.) Las personas con dicho trastorno no pueden pronunciar palabras ni escribirlas fonéticamente. Así pues, no pueden escribir palabras desconocidas o palabras vacías pronunciables, como las que se presentaron en el apartado sobre la lectura. Pueden, sin embargo, imaginar visualmente palabras conocidas y entonces escribirlas.

La disgrafia fonológica parece deberse a lesión de las regiones del cerebro implicadas en el procesamiento fonológico y la articulación. Las lesiones del área de Broca, de la circunvolución precentral ventral y de la ínsula provocan este trastorno; y las tareas de deletreo fonológico activan estas regiones (Omura y cols., 2004; Henry y cols., 2007).

La **disgrafia ortográfica** es justo lo contrario de la disgrafia fonológica: consiste en un trastorno de la escritura que se basa en aspectos visuales. Las personas con disgrafia ortográfica *solo* pueden pronunciar las palabras; así, pueden deletrear palabras habituales, como *cuidado* o *árbol*, y pueden escribir palabras sin sentido pronunciables. Sin embargo, tienen dificultad para deletrear palabras poco frecuentes como *half* o *busy* (Beauvois y Dérouesné, 1981): en vez de ello pueden escribir *haff* o *bizzy*. La disgrafia ortográfica (dificultades de escritura fonológica), al igual que la dislexia superficial, se debe a una lesión del AFPV localizada en la base del lóbulo temporal (Henry y cols., 2007).

Tanto los estudios de lesión como los de neuroimagen funcional indican que la región posterior inferior de la corteza temporal está implicada en la escritura de palabras inglesas que se escriben de forma irregular o de símbolos *kanji* (Nakamura y cols., 2000; Rapscak y Beeson, 2004). Al parecer, esta región no participa en el control de los aspectos motores de la escritura, sino en saber cómo se escriben palabras irregulares o qué trazos configuran un carácter *kanji*.

En la Figura 14.39 se representa el daño cerebral que causa la disgrafia fonológica y la ortográfica (véase la ***Figura 14.39***).

▷**disgrafia fonológica** Trastorno de la escritura en el que no se puede pronunciar en voz alta las palabras ni escribirlas fonéticamente.

▷**disgrafia ortográfica** Trastorno de la escritura en el que se puede escribir palabras de ortografía conocida, pero no las de ortografía irregular.

booksmedicos.org

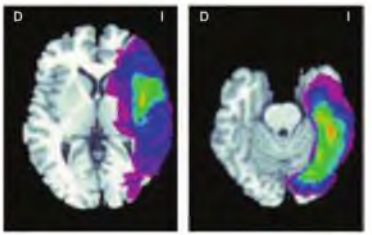


FIGURA 14.39 Disgrafia fonológica y disgrafia ortográfica

Superposición de las lesiones de (a) 13 pacientes con disgrafia fonológica y (b) ocho pacientes con disgrafia ortográfica. El grado más alto de superposición se indica en rojo; el más bajo, en morado.

(Tomado de Henry, M. L., Beeson, P. M., Stark, A. J., and Rapcsak, S. Z. *Brain and Language*, 2007, 100, 44-52. Reproducido con autorización.)

El tercer procedimiento para deletrear estriba en que la persona haya memorizado secuencias de letras que articulan determinadas palabras. Cipolotti y Warrington (1996) presentaron el caso de un paciente que carecía de esta capacidad. El paciente había sufrido un ictus en el hemisferio izquierdo que afectó gravemente su capacidad para deletrear las palabras oralmente y disminuyó su capacidad para reconocer palabras que los examinadores deletreaban en voz alta. Supuestamente, su capacidad de deletrear palabras escritas se basaba en los dos primeros procedimientos de escritura: el auditivo y el visual. Los examinadores observaron que, cuando le deletreaban palabras, hacía movimientos de escritura con la mano sobre la rodilla, y cuando le pidieron que juntara las manos de manera que no pudiera hacer tales movimientos de escritura, su capacidad para reconocer palabras de cuatro letras deletreadas en voz alta descendió de un 66 a un 14 %. Al parecer, se estaba sirviendo de la retroalimentación de los movimientos de las manos para reconocer las palabras que «escribía» en su rodilla.

Como se vio en el apartado sobre la lectura, algunos pacientes (aquellos con dislexia directa) pueden leer en voz alta sin ser capaces de entender lo que están leyendo. De manera similar, algunos pacientes pueden escribir palabras que se les dictan aun cuando no pueden entenderlas (Roeltgen, Rothi, y Heilman, 1986; Lesser, 1989). Por supuesto, no pueden comunicarse por medio de la escritura, ya que no pueden convertir sus pensamientos en palabras. (De hecho, debido a que gran parte de estos pacientes ha sufrido un extenso daño cerebral, sus procesos mentales, en sí mismos, están gravemente afectados.) Algunos de estos pacientes pueden incluso deletrear palabras vacías pronunciables, lo cual indica que su capacidad para deletrear fonéticamente está intacta. Roeltgen y cols. (1986) se refirieron a este trastorno como *agrafia semántica*, pero quizás el término *disgrafia directa* sería más apropiado, dada su semejanza con la dislexia directa.

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos de la lectura y la escritura

El daño cerebral puede producir trastornos de escritura y de lectura. Salvo raras excepciones, las afasias se acompañan de dificultades de escritura semejantes a las dificultades de producción del habla, y de dificultades semejantes a las dificultades de comprensión del habla. La alexia pura se debe a lesiones que producen ceguera en el campo visual derecho y que destruyen las fibras de la parte posterior del cuerpo calloso.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han puesto de manifiesto que los trastornos de lectura adquiridos (dislexias) pueden catalogarse en una de varias categorías, y el estudio de estos trastornos ha aportado a neuropsicólogos y psicólogos cognitivos información estimulante que les ha ayudado a entender los mecanismos cerebrales implicados en la lectura. Al parecer, el análisis de las palabras escritas se inicia en la región posterior inferior de la corteza temporal izquierda. Después, la información fonológica se analiza en la corteza temporoparietal y el área de Broca, mientras que la información sobre la forma de la palabra se analiza en el área de forma de las palabras visual, localizada en la corteza fusiforme. La dislexia superficial consiste en una pérdida de la capacidad de lectura global de la palabra. La dislexia fonológica es la pérdida de capacidad de lectura fonética. La lectura de los símbolos *kana* (fonéticos) y *kanji* (pictográficos) utilizados por los japoneses es equivalente a la lectura

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

fonética y la lectura global de la palabra. El daño de distintas partes del cerebro interfiere en estas dos formas de lectura. La dislexia directa es semejante a la afasia sensitiva transcortical: los pacientes pueden leer palabras en voz alta, pero no pueden entender lo que leen. Algunos pueden leer tanto palabras reales como palabras vacías de significado, pero pronunciables, de manera que pueden conservar tanto la lectura fonética como la lectura global de la palabra.

El daño cerebral puede afectar a la capacidad de escribir al alterar la capacidad para trazar letras —o incluso tipos específicos de letras, como letras mayúsculas o minúsculas o vocales—. Según parece, la región dorsal de la corteza parietal es la región más importante para saber cuáles son los movimientos que producen las letras. Otras alteraciones afectan a la capacidad de deletrear las palabras. Normalmente, nos servimos de al menos cuatro estrategias diferentes para deletrear: la fonética (pronunciar en voz alta la palabra), la visual (recordar cómo se ve en un papel), la secuencial (recordar secuencias memorizadas de letras) y la motora (recordar movimientos de manos memorizados al escribir palabras muy conocidas). Dos tipos de disgrafia —fonológica y ortográfica— dificultan llevar a cabo estrategias fonéticas y visuales, respectivamente. La existencia de estos dos trastornos indica que en el proceso de escribir intervienen varios mecanismos cerebrales diferentes. Se ha descrito un caso de distipia —una alteración específica de la capacidad de mecanografiar, sin que haya otros trastornos de lectura o escritura—. Además, algunos pacientes tienen un déficit análogo a la dislexia directa: pueden escribir palabras que no son capaces de entender.

La dislexia del desarrollo es un trastorno hereditario que puede implicar un desarrollo anómalo de partes del cerebro que participan en el procesamiento del lenguaje. La mayoría de estos pacientes tiene dificultades con el procesamiento fonológico —tanto de las palabras habladas como de las escritas—. Los estudios de neuroimagen funcional indican que la disminución de activación de una región de la corteza occipitotemporal y la temporoparietal izquierdas junto con la hiperactivación del área de Broca pueden estar relacionadas con la dislexia del desarrollo. Los niños que aprenden a leer idiomas que tienen una escritura con una correspondencia regular entre la ortografía y la pronunciación (como es el caso del italiano) tienen menos probabilidad de llegar a ser disléxicos que los que aprenden a leer idiomas con ortografía irregular (como el inglés o el francés). Un mejor conocimiento de los componentes de la lectura y la escritura nos puede ayudar a elaborar métodos de enseñanza eficaces que permitirán a las personas con dislexia sacar partido de las capacidades que poseen. En la ***Tabla 14.2*** se resumen los trastornos descritos en esta sección.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Suponga que alguien conocido ha sufrido un traumatismo craneal que le ha provocado dislexia fonológica. ¿Qué intentaría hacer para ayudarle a leer mejor? (Posiblemente lo mejor sería basarse en las capacidades que conserva.) Suponga que esa persona necesita aprender a leer algunas palabras que no ha visto con anterioridad. ¿Cómo le ayudaría a hacerlo?

TABLA 14.2 Trastornos de lectura y escritura producidos por daño cerebral

Trastorno de lectura	Lectura global	Lectura fonética	Observaciones
Alexia pura	Deficiente	Deficiente	Puede escribir
Dislexia superficial	Deficiente	Buena	
Dislexia fonológica	Buena	Deficiente	
Dislexia directa			No puede comprender las palabras
Trastorno de escritura	**Escritura global**	**Escritura fonética**	
Afasia de Wernicke	Buena	Deficiente	
Sordera pura para palabras	Deficiente	Buena	

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa la evaluación de personas con daño cerebral en el estudio del lenguaje y explique el concepto de lateralización.
2. Describa la afasia de Broca y las tres alteraciones principales del lenguaje resultantes de la lesión del área de Broca: agramatismo, anomia y dificultades de articulación.
3. Enumere los síntomas de la afasia de Wernicke, sordera pura para las palabras y afasia sensitiva transcortical; explique cómo están relacionados, y describa las lesiones encefálicas que causan estos trastornos.
4. Describa los síntomas de la afasia de conducción y la afasia anómica, incluida la afasia de las personas sordas, y las lesiones encefálicas causantes de estos trastornos.
5. Plantee las investigaciones acerca del uso de la prosodia en la comunicación y las bases cerebrales del tartamudeo.
6. Describa la alexia pura y explique por qué este trastorno está causado por las lesiones de dos partes específicas del encéfalo.
7. Describa la lectura fonética y de palabras completas y explique los tipos de dislexia adquirida.
8. Explique las investigaciones acerca de la función de la región actualmente denominada AFPV antes de que se inventaran la lectura y la escritura.
9. Describa las investigaciones sobre la base neurológica de las dislexias del desarrollo.
10. Explique la relación entre hablar y escribir, y describa los síntomas de la disgrafia fonológica, ortográfica y semántica (directa).

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

LATERALIZACION Y LENGUAJE

A diferencia de muchas capacidades, no es posible replicar el lenguaje en especies distintas de la humana. Nuestro conocimiento de las regiones encefálicas implicadas en el lenguaje proviene del estudio de personas. En el caso del lenguaje, las regiones se distinguen por su función, más que por sus características neuroanatómicas. El lenguaje, al igual que muchas otras funciones corticales, está lateralizado. El módulo **Lateralización y lenguaje** del encéfalo virtual muestra las regiones encefálicas implicadas en el lenguaje. En este módulo queda claro que muchas de las regiones implicadas en el lenguaje solo están presentes en el hemisferio izquierdo.

booksmedicos.org

capítulo

15

Trastornos neurológicos

Sumario

- Tumores
- Trastornos convulsivos
- Accidentes cerebrovasculares
- Traumatismos craneoencefálicos
  Resumen intermedio
- Trastornos del desarrollo
  Sustancias químicas tóxicas
  Trastornos metabólicos hereditarios
  Síndrome de Down
  Resumen intermedio
- Trastornos degenerativos
  Encefalopatías espongiformes transmisibles
  Enfermedad de Parkinson
  Enfermedad de Huntington
  Enfermedad de Alzheimer
  Esclerosis lateral amiotrófica
  Esclerosis múltiple
  Síndrome de Korsakoff
  Resumen intermedio
- Trastornos causados por enfermedades infecciosas
  Resumen intermedio

booksmedicos.org

La Sra. R., una profesora de educación básica, de 50 años de edad y divorciada, estaba sentada en su coche esperando que cambiara la luz del semáforo. De repente, su pie derecho empezó a temblar. Temiendo que pudiera apretar sin querer el acelerador y quedarse atascada en el cruce, puso rápidamente el freno de mano y el cambio de marcha en punto muerto. Los temblores se extendieron de la parte inferior de la pierna a la superior. Horrorizada, sintió que su cuerpo y después su brazo comenzaban a temblar al mismo ritmo que su pierna. Los temblores se hicieron más lentos y finalmente cesaron. Para entonces, el semáforo había cambiado a verde y los coches que estaban detrás empezaron a hacer sonar sus bocinas. Perdió la oportunidad de pasar con esa luz verde, pero cuando el semáforo volvió a darle paso se había recuperado lo suficiente como para poner el coche en marcha y conducir hasta su casa.

Este suceso la había asustado, e intentaba en vano reflexionar sobre qué podría haber hecho para causarlo. La tarde siguiente recibió en su casa a varios amigos íntimos para cenar. Le costaba concentrarse en la conversación y pensó en contarles su experiencia, pero finalmente decidió no hablar de ello. Después de cenar, mientras recogía la mesa, su pie derecho comenzó a temblar otra vez. En esta ocasión estaba de pie y los temblores —mucho más violentos que la vez anterior— hicieron que se cayera. Sus amigos, que estaban sentados en la sala, oyeron el ruido y fueron corriendo a ver qué había ocurrido. Vieron a la Sra. R. caída en el suelo, con los brazos y las piernas extendidos rígidamente hacia delante y temblando de forma incontrolable. Tenía la cabeza echada hacia atrás y parecía no oír sus ansiosas preguntas. Las convulsiones cesaron pronto, en menos de 1 minuto recuperó la consciencia, pero parecía aturdida y confusa.

Llevaron a la Sra. R en ambulancia al hospital. Después de que le informaran acerca de su primer episodio y escuchar a sus amigos describir las convulsiones, el médico de guardia avisó inmediatamente a un neurólogo, quien pidió que le hicieran una prueba de TAC. El escáner reveló un pequeño punto circular blanco justo donde el neurólogo esperaba encontrarlo: entre los lóbulos frontales, por encima del cuerpo calloso. Dos días más tarde, un neurocirujano extirpó a la Sra. R. un pequeño tumor benigno y esta se recuperó sin problemas.

Cuando se nos remitió a la Sra. R., nos pareció una mujer agradable e inteligente, muy aliviada al saber que ese tipo de tumor rara vez produce daño cerebral si se elimina a tiempo. En verdad, aunque la examinamos cuidadosamente, no encontramos signos de deterioro intelectual.

www.medilibros.com

Aunque el cerebro es el órgano más protegido, muchos procesos patológicos pueden dañarlo o alterar su funcionamiento. Dado que buena parte de lo que hemos aprendido sobre las funciones del cerebro humano se ha averiguado estudiando a personas con daño cerebral, ya se han descrito muchos trastornos neurológicos en este libro: trastornos de la percepción, como la agnosia visual y la ceguera causadas por lesiones del sistema visual; trastornos del lenguaje, como la afasia, la alexia y la agrafia, y trastornos de la memoria, como el síndrome de Korsakoff. En este capítulo se describen las principales categorías de enfermedades neurohistopatológicas que puede sufrir el cerebro —tumores, trastornos convulsivos, accidentes cerebrovasculares, trastornos del desarrollo, trastornos degenerativos y trastornos causados por enfermedades infecciosas—, analizando sus consecuencias comportamentales y su tratamiento.

Tumores

Un **tumor** es una masa de células que proliferan de modo incontrolado y que no desempeñan una función útil. Unos son **malignos,** o cancerosos, y otros son **benignos** («inocuos»). La principal distinción entre malignidad y benignidad radica en si el tumor está *encapsulado:* si existe una delimitación precisa entre la masa de células del tumor y el tejido circundante. Si existe dicha delimitación, el tumor es benigno; el cirujano puede extirparlo y no se reproducirá. Sin embargo, si el tumor crece *infiltrándose* en el tejido circundante, no habrá una línea de corte clara entre el tumor y el tejido normal. Si el cirujano extirpa el tumor, pueden quedar algunas células, y esas células producirán un nuevo tumor. Además, los tumores malignos con frecuencia originan **metástasis.** Un tumor metastásico esparcirá células que viajarán por la corriente sanguínea, se alojarán en los capilares

▷ **tumor** Masa de células que proliferan sin control y no cumplen una función útil.
▷ **tumor maligno** Tumor canceroso (literalmente, «que produce daño»). No tiene límites definidos y puede metastatizarse.
▷ **tumor benigno** Tumor no canceroso (literalmente, «inocuo»). Tiene límites definidos y no puede metastatizarse.
▷ **metástasis** Proceso por el cual se desprenden células del tumor, viajan por el sistema vascular y se desarrollan en cualquier otro lugar del organismo.

booksmedicos.org

y actuarán como semilla del desarrollo de nuevos tumores en diferentes lugares del cuerpo.

Los tumores dañan el tejido cerebral de dos maneras: por compresión y por infiltración. Obviamente, *cualquier* tumor que crezca en el cerebro, ya sea benigno o maligno, puede producir síntomas neurológicos y poner en riesgo la vida del paciente. Incluso un tumor benigno ocupa espacio y, por lo tanto, presiona el cerebro. La compresión puede destruir directamente el tejido cerebral o puede hacerlo indirectamente al bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo y producir hidrocefalia. Aún peores son los tumores malignos, que causan tanto compresión como infiltración. Cuando un tumor maligno crece, invade la región que lo rodea y destruye las células que encuentra en su camino. La Figura 15.1 ilustra el efecto de compresión de un tumor benigno grande. Como se puede ver, el tumor ha desplazado el ventrículo lateral y el tercer ventrículo (véase la ***Figura 15.1***).

Los tumores no se originan en las células nerviosas, las cuales no pueden dividirse. En vez de ello, se originan en otras células que se encuentran en el cerebro o en metástasis originadas en cualquier otra parte del cuerpo. En la Tabla 15.1 se recogen los tipos más frecuentes (véase la ***Tabla 15.1***). Los tipos más graves de tumores son las metástasis y los **gliomas** (que proceden de diversos tipos de neurogliocitos o células gliales), los cuales, por lo general, son muy malignos y se desarrollan rápidamente. En las Figuras 15.2 y 15.3 se muestran gliomas localizados en los núcleos basales y en la protuberancia, respectivamente (véanse las ***Figuras 15.2*** y ***15.3***), y en la Figura 15.4 se presenta un ependimoma en los ventrículos laterales (véase la ***Figura 15.4***). Algunos tumores son sensibles a la radiación y pueden destruirse con radiaciones. Por lo

TABLA 15.1 Tipos de tumores cerebrales

Gliomas
Glioblastoma multiforme (neurogliocitos poco diferenciados)
Astrocitoma (astrocitos)
Ependimoma (células ependimarias que revisten los ventrículos)
Meduloblastoma (células de techo del cuarto ventrículo)
Oligodendrocitoma (oligodendrocitos)
Meningioma (células de las meninges)
Adenoma hipofisario (células de la hipófisis que segregan hormonas)
Neurinoma (células de Schwann o células de tejido conjuntivo que recubren los nervios craneales)
Carcinoma metastásico (depende de la naturaleza del tumor primario)
Angioma (células de los vasos sanguíneos)
Pinealoma (células de la glándula pineal)

mislibros.com

glioma Tumor cerebral cancerígeno compuesto por uno o varios tipos de neurogliocitos (células gliales).

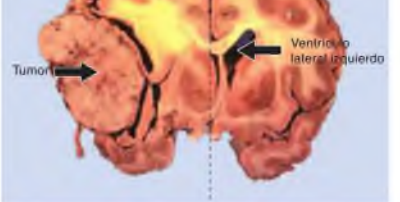


FIGURA 15.1 Meningioma

La fotografía muestra una sección del cerebro humano en la que se puede ver cómo un tumor benigno ha desplazado la parte derecha del cerebro hacia la izquierda. (La línea de guiones indica la localización de la línea media. El ventrículo lateral derecho está ocluido casi por completo.)

(Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

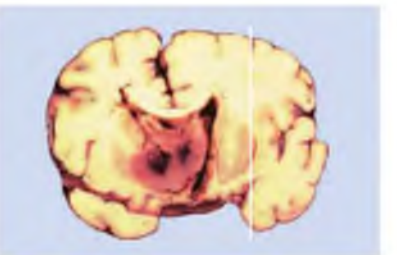


FIGURA 15.2 Glioma

La fotografía muestra una sección del cerebro humano en la que puede verse un extenso glioma localizado en los núcleos basales que ha invadido tanto el ventrículo lateral izquierdo como el derecho.

(Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

booksmedicos.org

FIGURA 15.3 Glioma pontino
La fotografía muestra una vista sagital media de un cerebro humano en la que puede verse un glioma localizado en la región dorsal de la protuberancia (*flecha*).
(Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

general, un neurocirujano elimina en primer lugar la mayor parte posible del tumor y luego se aplica la radiación a las células restantes.

Los datos científicos indican que la malignidad de los tumores encefálicos está causada por una subpoblación escasa de células (Hadjipanayis y Van Meir, 2009). Los gliomas malignos contienen **células iniciadoras de tumores,** originadas por transformaciones de las células madre del sistema nervioso. Estas células proliferan rápidamente y dan lugar a un glioma. Como son más resistentes a la quimioterapia y radioterapia que la mayoría de las células tumorales, la tasa de supervivencia de estos tumores es muy baja.

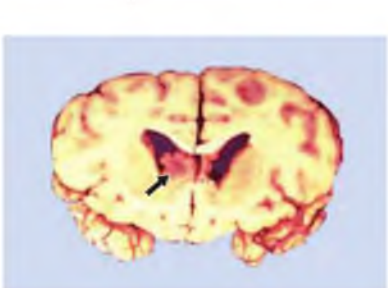


FIGURA 15.4 Ependimoma
La fotografía muestra una sección de un cerebro humano en la que puede verse un ependimoma localizado en el ventrículo lateral izquierdo (*flecha*).
(Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

En 2009, la Federal Drug Administration de EE. UU. aprobó un fármaco que inhibe la angiogénesis, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Como los tumores de crecimiento rápido requieren un mayor aporte sanguíneo, sus células secretan el factor de crecimiento endotelial vascular, sustancia química que induce angiogénesis local. El fármaco nuevo, *bevacizumab*, se une al factor de crecimiento y lo inactiva, demorando el desarrollo del glioma. Por desgracia, este fármaco solo aumenta la supervivencia en unos pocos meses, de modo que serán necesarios compuestos más eficaces (como alguno que se una a proteínas específicas de las células iniciadoras de tumores) para destruir por completo estas neoplasias (Bredel, 2009; Chamberlain, 2011).

En el prólogo del capítulo se describe el caso de una mujer en la que la repentina aparición de convulsiones sugería la existencia de un tumor cerca de la parte superior de la corteza motora primaria. En efecto, tenía un **meningioma,** un tumor benigno encapsulado, formado por células que componen la membrana duramadre o la aracnoides. Este tipo de tumores suelen originarse en la parte de la duramadre que se encuentra entre los dos hemisferios cerebrales, o a lo largo de la tienda del cerebelo, la lámina de duramadre que hay entre los lóbulos occipitales y el cerebelo (véase la ***Figura 15.5***).

Trastornos convulsivos

Debido a las connotaciones negativas que adquirió en el pasado, algunos médicos prefieren no utilizar el término *epilepsia*. En vez de ello emplean la expresión

célula iniciadora de tumores Células que se originan a partir de transformaciones de las células madre del sistema nervioso, proliferan rápidamente y dan lugar a gliomas.
meningioma Tumor cerebral benigno compuesto por células que forman las meninges.

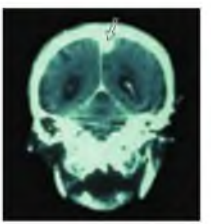


FIGURA 15.5 Meningioma
Imagen de TAC en la que puede verse un meningioma (alrededor del punto blanco señalado por la flecha).
(Por cortesía de J. McA. Jones, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

booksmedicos.org

trastorno convulsivo para referirse a una enfermedad que tiene muchas causas. Los trastornos convulsivos representan la segunda categoría más importante de los trastornos neurológicos, después del accidente cerebrovascular. En la actualidad, aproximadamente 2,5 millones de personas en EE. UU. padecen un trastorno convulsivo. Una *crisis epiléptica* es un periodo de exceso de actividad repentino de las neuronas cerebrales. Algunas veces, si las neuronas que componen el sistema motor están afectadas, una de estas crisis puede dar lugar a una **convulsión,** que consiste en una actividad violenta e incontrolable de los músculos. Pero no todas las crisis causan convulsiones; de hecho, la mayoría no lo hace. En las antiguas tradiciones religiosas, las crisis se consideraban un castigo divino o se atribuían a los demonios. Sin embargo, ya en el siglo V a. C., Hipócrates observó que los soldados y gladiadores que sufrían un traumatismo craneoencefálico a veces llegaban a padecer crisis similares a las que había visto en sus pacientes, lo que le sugirió que las crisis tenían un origen orgánico (Hoppe, 2006).

En la Tabla 15.2 se presenta un resumen de las categorías principales de trastornos convulsivos. Hay dos distinciones importantes: crisis *parciales* frente a crisis *generalizadas*, y crisis *simples* frente a crisis *complejas*. Las **crisis parciales** tienen un *foco*, o fuente de irritación, definido: por lo general, o bien una región con tejido cicatricial causado por una antigua lesión, o bien una anomalía del desarrollo, como una malformación de un vaso sanguíneo. Las neuronas implicadas en estas crisis se circunscriben a una pequeña zona del cerebro. En cuanto a las **crisis generalizadas,** estas se propagan llegando a implicar a la mayor parte del cerebro. En muchos casos se originan en un foco, pero en algunos no se puede descubrir su origen. Las crisis simples y las complejas son dos categorías de crisis parciales. Las **crisis parciales simples** suelen provocar *cambios* del nivel de consciencia, pero no *pérdida* de consciencia. Por el contrario, debido a su ubicación y la gravedad especial, las **crisis parciales complejas** conducen a la pérdida de la conciencia (véase la ***Tabla 15.2***).

La forma más grave de crisis a menudo se denomina **convulsión tonicoclónica generalizada** (también llamada de tipo «*grand mal*»). Este tipo de crisis es generalizada y, debido a que implica a los sistemas motores del cerebro, se acompaña de convulsiones. Con frecuencia, antes de sufrir una crisis de convulsiones tonicoclónicas generalizadas el paciente tiene síntomas que le avisan, como cambios del estado de ánimo o quizá unas cuantas sacudidas

trastorno convulsivo Término preferido para referirse a la epilepsia.
convulsión Secuencia violenta de movimientos musculares incontrolables causados por una crisis epiléptica.
crisis parcial Crisis que se inicia en un foco epiléptico y permanece restringida, sin generalizarse al resto del cerebro.
crisis generalizada Crisis que afecta a la mayor parte del cerebro, en contraposición a la crisis parcial, que se restringe al foco.
crisis parcial simple Crisis parcial que se inicia en un foco y permanece restringida. No produce pérdida de consciencia.
crisis parcial compleja Crisis parcial que se inicia en un foco y permanece restringida. Produce pérdida de consciencia.
crisis tonicoclónica generalizada (crisis de *grand mal*) Crisis epiléptica que desemboca en una convulsión.

TABLA 15.2 Clasificación de los trastornos convulsivos

I. Crisis generalizadas (comienzo local no evidente)
   A) Tónico-clónica *(grand mal)*
   B) Ausencia *(petit mal)*
   C) Con atonía (pérdida del tono muscular; parálisis temporal)

II. Crisis parciales (que comienzan en un foco)
   A) Simple (sin cambios de consciencia significativos)
      1. Crisis motora localizada
      2. Crisis motora, con progresión de los movimientos a medida que la crisis se propaga a lo largo de la corteza motora primaria
      3. Sensitiva (somatosensitiva, visual, auditiva, olfativa, vestibular)
      4. Psíquica (pensamientos involuntarios forzados, miedo, ira, etc.)
      5. Neurovegetativa (p. ej., sudoración, salivación, etc.)
   B) Compleja (con alteración de consciencia)
      Incluye los síntomas 1-5, como los citados antes

III. Crisis parciales (simples o complejas) que evolucionan a una crisis cortical generalizada: comienzan como IIA o IIB, y después se convierten en crisis tonicoclónica generalizada

booksmedicos.org

musculares repentinas al despertarse (casi todo el mundo experimenta alguna vez esos sobresaltos cuando se está quedando dormido). Unos segundos antes de que ocurra la crisis, la persona suele sentir un **aura,** que probablemente se deba a la activación de las neuronas que rodean el foco de la crisis. Esta activación tiene efectos similares a los que produciría la estimulación eléctrica de la región. Obviamente, la naturaleza del aura varía según dónde se localice el foco. Por ejemplo, dado que estructuras del lóbulo temporal intervienen en el control de la conducta emocional, las crisis que se originan en un foco localizado allí suelen comenzar con sentimientos de miedo y terror o, en ocasiones, euforia.

Una crisis de convulsiones tonicoclónicas generalizadas comienza por una **fase tónica.** Todos los músculos del paciente se contraen con fuerza. Los brazos se extienden rígidos y el paciente puede lanzar un grito involuntario cuando los músculos tensos expulsan el aire de los pulmones. (Llegados a este punto, el paciente está completamente inconsciente.) Mantiene una postura rígida durante unos 15 segundos y después comienza la **fase clónica** (*clónico* significa «agitado»). Los músculos empiezan a temblar, luego se agitan compulsivamente —deprisa al principio, después cada vez más despacio—. Mientras tanto, los ojos giran, la cara del paciente se contorsiona haciendo muecas violentas y puede morderse la lengua. La sudoración y la salivación ponen de manifiesto la intensa activación del sistema nervioso neurovegetativo. Tras unos 30 segundos, los músculos del paciente se relajan: solo entonces se reanuda la respiración. El paciente entra en un estado de estupor, de sueño en el que no reacciona, que suele durar unos 15 minutos. Después, el paciente puede despertarse brevemente, pero por lo general vuelve a caer extenuado en un sueño que puede durar unas cuantas horas.

Otros tipos de crisis son mucho menos espectaculares. Las crisis parciales implican a partes relativamente pequeñas del cerebro, y sus síntomas pueden incluir cambios sensoriales, de actividad motora o ambos. Por ejemplo, una crisis parcial simple que se inicie en la corteza motora o cerca de ella puede ocasionar sacudidas musculares que comienzan en un lugar y se extienden por todo el cuerpo a medida que la activación se extiende a lo largo de la circunvolución precentral. En el caso que se relata al principio del capítulo se describe esta progresión, causada por una crisis debida a un meningioma. El tumor estaba presionando la región correspondiente al pie de la corteza motora primaria izquierda. Cuando la crisis comenzó afectó al pie, y según se extendía fue afectando a otras partes del cuerpo (véase la ***Figura 15.6***). El primer episodio de la Sra. R. fue una crisis parcial simple, pero el segundo —mucho más grave— puede considerarse una crisis parcial compleja, ya que perdió el conocimiento. Una crisis que comienza en el lóbulo occipital puede producir síntomas visuales, como puntos de color, destellos luminosos o ceguera temporal; una que se origina en el lóbulo parietal puede evocar sensaciones somáticas, como pinchazos o escalofríos. Las crisis que se originan en el lóbulo temporal pueden provocar alucinaciones que incluyen viejos recuerdos: posiblemente, los circuitos neurales implicados en dichos recuerdos son activados por la excitación que va propagándose. Dependiendo de la localización y la extensión de la crisis, el paciente puede perder o no el conocimiento.

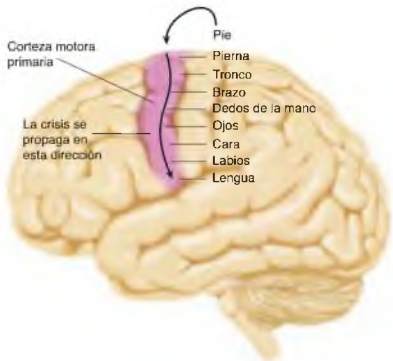


FIGURA 15.6 Corteza motora primaria y crisis epilépticas
La crisis de la Sra. R. comenzó en la región del pie de la corteza motora primaria y, a medida que se propagaba, iba afectando progresivamente a más partes del cuerpo.

Los niños son especialmente propensos a padecer trastornos convulsivos. Muchos de ellos no tienen episodios de convulsiones tonicoclónicas generalizadas, sino crisis muy breves que se califican como accesos de **ausencia.** Durante una crisis de ausencia, que es un trastorno convulsivo *generalizado,* dejan de hacer lo que están haciendo y se quedan con la mirada perdida en la distancia

▷ **aura** Sensación que precede a la crisis epiléptica. Sus características específicas dependen de la localización del foco de la crisis.
▷ **fase tónica** La primera fase de una crisis tonicoclónica generalizada, en la cual se contraen todos los músculos esqueléticos del paciente.
▷ **fase clónica** Fase de una crisis tonicoclónica generalizada en la que el paciente presenta movimientos espasmódicos rítmicos.
▷ **ausencia** Tipo de trastorno convulsivo frecuente en niños. Se caracteriza por periodos de falta de atención, que no se recuerdan posteriormente. También se le llama crisis de petit mal.

booksmedicos.org

durante unos cuantos segundos, a menudo parpadeando repetidamente. (Estos accesos a veces se llaman *ausencias típicas,* o crisis de tipo «*petit mal*».) Durante ese tiempo, el niño no reacciona y por lo general no tiene consciencia de sus crisis. Puesto que las crisis de ausencia pueden ocurrir más de varios de cientos de veces al día, pueden perjudicar el rendimiento escolar del niño. Lamentablemente, a menos que se les haya diagnosticado el trastorno, a muchos de estos niños se les considera como faltos de atención y de motivación.

Las crisis pueden tener consecuencias graves: pueden causar daño cerebral. Así, aproximadamente el 50 % de los pacientes con un trastorno convulsivo tienen signos de lesiones hipocámpicas. La importancia del daño se relaciona con la cantidad y la gravedad de las crisis que ha tenido el paciente. Un solo episodio de **estado epiléptico,** cuadro clínico en el que el paciente sufre una serie de crisis sin recobrar el conocimiento, puede ocasionar lesiones del hipocampo significativas. Según parece, la lesión se debe a una liberación excesiva de glutamato durante la crisis (Thomson y cols., 1996).

Las crisis tienen muchas causas, pero la más frecuente es una cicatrización patológica, que puede deberse a una lesión, un ictus, una anomalía del desarrollo o al efecto irritante (ectópico) del crecimiento de un tumor. En el caso de lesiones, puede pasar bastante tiempo antes de que se manifiesten las crisis. Con frecuencia, una persona que sufre un traumatismo craneoencefálico en un accidente de automóvil no empezará a tener crisis hasta varios meses más tarde.

También desencadenan crisis varias drogas e infecciones que provocan fiebre alta. Los episodios de fiebre alta son muy frecuentes en los niños, y aproximadamente el 3 % de los niños menores de 5 años tienen crisis asociadas a la fiebre (Berkovic y cols., 2006). Además, las crisis son habituales en adictos al alcohol o a los barbitúricos que dejan de tomar la droga repentinamente: la liberación repentina de los efectos inhibidores del alcohol o de los barbitúricos deja al cerebro en una situación de hiperexcitabilidad. De hecho, este estado se considera una emergencia médica, ya que puede ser mortal.

Los factores genéticos contribuyen a la incidencia de los trastornos convulsivos (Berkovic y cols., 2006). Casi todos los genes que se sabe que juegan un papel en los trastornos convulsivos controlan la producción de canales iónicos. Esto no es de sorprender si se considera el hecho de que los canales iónicos controlan la excitabilidad de la membrana neural y median la propagación de los potenciales de acción. Sin embargo, la mayoría de los trastornos convulsivos se debe a factores que no son genéticos. En el pasado, muchos casos se consideraban *idiopáticos* (de causa desconocida o, literalmente, de «propio padecimiento»). Sin embargo, el desarrollo de técnicas de RM cada vez con más resolución y sensibilidad ha hecho posible que sea más probable visualizar pequeñas anomalías cerebrales responsables del desencadenamiento de las crisis.

Los trastornos convulsivos se tratan con fármacos antiepilépticos, muchos de los cuales actúan aumentando la eficacia de las sinapsis inhibidoras. La mayoría de los trastornos responden lo suficientemente bien como para que el paciente pueda llevar una vida normal. En unos cuantos casos, los fármacos proporcionan poca o ninguna ayuda. En ocasiones, los focos de las crisis siguen siendo tan ectópicos que, pese al tratamiento farmacológico, se precisa cirugía cerebral, como vimos en el caso expuesto en el inicio del Capítulo 3. El cirujano extirpa la región del cerebro que rodea al foco (localizado habitualmente en el lóbulo temporal medial) y la mayoría de los pacientes se recupera bien, sus crisis desaparecen o su frecuencia se reduce. El tratamiento de la Sra. R., descrito en el caso que introduce este capítulo, fue un asunto distinto: en su caso, la extirpación de un meningioma eliminó la fuente de la irritación y puso fin a sus crisis. No se extirpó tejido cerebral sano.

Puesto que la cirugía de la epilepsia a menudo implica extirpar una cantidad considerable de tejido cerebral (frecuentemente, de uno de los lóbulos temporales), podría esperarse que esto causara alteraciones comportamentales. Pero en la mayoría de los casos sucede lo contrario: el rendimiento de los pacientes en pruebas neuropsicológicas por lo general *mejora.* ¿Cómo puede mejorar el rendimiento la extirpación de tejido cerebral?

Obtenemos respuesta considerando qué sucede en el cerebro, no *durante* las crisis, sino *entre* ellas. El foco de las crisis, habitualmente una región de tejido cicatricial, irrita el tejido cerebral que lo rodea, lo que causa un aumento de la actividad neural que tiende a propagarse a las regiones adyacentes. Entre crisis, dicho aumento de actividad excitadora es controlado por un aumento de la actividad inhibidora, que lo compensa. Es decir, las neuronas inhibidoras de la región que rodea al foco de la crisis se vuelven más activas. (Este fenómeno se denomina *inhibición interictal*; *ictus* significa «golpe» en latín.) Una crisis ocurre cuando la activación sobrepasa la inhibición.

El problema es que la inhibición compensatoria hace algo más que contener la activación: también suprime las funciones normales de una región de tejido más bien amplia que rodea al foco de la crisis. Así pues, aunque el foco pueda ser pequeño, sus efectos repercuten en un área mucho más grande, incluso entre crisis. Eliminar el foco de la crisis y algo del tejido cerebral circundante elimina la fuente de irritación y hace innecesaria la inhibición compensatoria. Libre de la inhibición interictal, el tejido cerebral localizado cerca del lugar del foco original de la crisis puede funcionar ahora normalmente y el rendimiento neuropsicológico del paciente mejora.

estado epiléptico Cuadro clínico en el cual el paciente sufre una serie de crisis epilépticas sin recobrar la consciencia.

booksmedicos.org

Accidentes cerebrovasculares

Ya hemos estudiado los *efectos* de los accidentes cerebrovasculares, o *ictus*, en los capítulos anteriores. Hemos visto, por ejemplo, que los ictus pueden producir alteraciones de la percepción, el reconocimiento y la expresión de la emoción, la memoria y el lenguaje. En este apartado se describirán tan solo sus causas y tratamientos.

La incidencia de los ictus en EE. UU. es de aproximadamente 750.000 casos por año. La probabilidad de sufrir un ictus se relaciona con la edad: esta se duplica cada década después de los 45 años y alcanza un 1-2 % anual a los 75 años (Wolfe y cols., 1992). Los dos tipos principales de ictus son los *hemorrágicos* y los *isquémicos*. Los **ictus hemorrágicos** se deben a una hemorragia en el cerebro, por lo general procedente de un vaso sanguíneo con malformaciones o de uno que se ha debilitado por presión arterial elevada. La sangre que brota del vaso defectuoso se acumula dentro del cerebro, presionando el tejido cerebral circundante y dañándolo. Los **ictus isquémicos** —los que taponan un vaso sanguíneo e impiden el flujo sanguíneo— suelen deberse a trombos o a émbolos. (La pérdida de aporte sanguíneo a una región se denomina *isquemia*, del griego *ischein*, «retener», y *haima*, «sangre».) Un **trombo** es un coágulo que se forma en el interior de un vaso sanguíneo, especialmente en lugares donde sus paredes ya están dañadas. En ocasiones, los trombos se hacen tan grandes que la sangre no puede fluir a través del vaso, lo que causa un ictus. A las personas propensas a desarrollar trombos se les suele aconsejar que tomen fármacos como el ácido acetilsalicílico, que ayuda a impedir que se formen coágulos. Un **émbolo** consiste en partículas que se forman en una parte del sistema vascular, se desprenden y son transportadas por el torrente circulatorio hasta que llegan a una arteria demasiado pequeña como para pasar a su través. Se instala allí, perjudicando el flujo de sangre a través del resto de las ramificaciones vasculares (las «ramas» grandes y pequeñas que surgen de la arteria). Los émbolos pueden estar formados por diversas sustancias, entre ellas residuos bacterianos procedentes de una infección en las paredes del corazón o partículas desprendidas de un coágulo sanguíneo. Como veremos en un apartado posterior, los émbolos pueden introducir una infección bacteriana en el cerebro (véase la ***Figura 15.7***).

Los ictus producen daño cerebral permanente, pero, dependiendo del tamaño del vaso sanguíneo afectado, la importancia del daño puede variar de insignificante a masivo. Si un ictus hemorrágico se debe a presión arterial elevada, se prescribe medicación para disminuirla. Si se debe a vasos sanguíneos frágiles y con malformaciones, se puede utilizar cirugía cerebral para sellar los vasos defectuosos y prevenir otra hemorragia. Si el ictus lo ha producido un trombo y si el paciente llega a tiempo a un centro de tratamiento de accidentes cerebrovasculares con el personal y equipo necesarios, se intentará disolver o retirar físicamente el coágulo

▷ **ictus hemorrágico** Accidente cerebrovascular causado por la rotura de un vaso sanguíneo.
▷ **ictus isquémico** Accidente cerebrovascular causado por la oclusión de un vaso sanguíneo y la interrupción del aporte sanguíneo a una región del encéfalo.
▷ **trombo** Coágulo que se forma en el interior de un vaso sanguíneo y que puede obstruirlo.
▷ **émbolo** Partículas (un coágulo sanguíneo, grasa o residuos bacterianos) que se desplazan de su lugar de origen y obstruyen una arteria. En el cerebro, un émbolo puede provocar un accidente cerebrovascular.

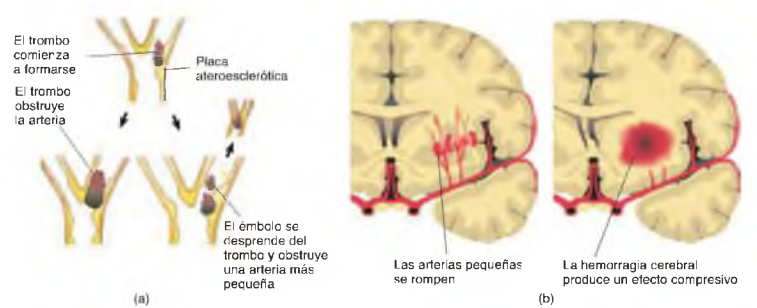


FIGURA 15.7 Accidentes cerebrovasculares
(a) Formación de un trombo y un émbolo. (b) Hemorragia cerebral.

booksmedicos.org

(más adelante describiré estos procesos). Aunque no se disponga de un tratamiento inmediato, el paciente recibirá fármacos anticoagulantes para hacer que la sangre sea menos propensa a coagularse, reduciendo así la probabilidad de que ocurra otro ictus. Si se desprende un émbolo de una infección bacteriana, se administran antibióticos para eliminar la infección.

¿Qué es, exactamente, lo que causa la muerte de las neuronas cuando se interrumpe el aporte sanguíneo a una región del cerebro? Se podría esperar que las neuronas sencillamente murieran por inanición, debido a la pérdida del suministro de glucosa y oxígeno necesarios para metabolizarla. Sin embargo, las investigaciones indican que la causa inmediata de la muerte neuronal es una cantidad excesiva de glutamato. En otras palabras, el daño producido por la pérdida de flujo sanguíneo en una región del cerebro es, en realidad, una lesión excitotóxica, igual que la que se produce en un animal de laboratorio inyectándole una sustancia química como ácido caínico. (Para revisión, véase Koroshetz y Moskowitz, 1996.)

Cuando se interrumpe el suministro sanguíneo a una región del cerebro, el oxígeno y la glucosa en esa región se empobrecen rápidamente. Como consecuencia, los transportadores de sodio y potasio, que regulan el equilibrio iónico dentro y fuera de las células, dejan de funcionar y las membranas neuronales se despolarizan, lo que causa la liberación del glutamato. La activación de los receptores de glutamato aumenta más aún el flujo hacia el interior de la neurona de iones de sodio, y hace que la célula absorba una cantidad excesiva de calcio a través de los canales NMDA. Una cantidad excesiva de sodio y calcio dentro de la célula es tóxica. El sodio intracelular hace que la célula absorba agua y se hinche. La inflamación atrae a los microgliocitos y los activa, haciendo que se conviertan en fagocitos. Los microgliocitos fagocíticos empiezan a destruir las células dañadas. La inflamación también atrae a los leucocitos, que pueden adherirse a las paredes de los capilares próximos a la región isquémica y obstruirlos. El exceso de calcio en las células activa diversas enzimas reguladas por el calcio, muchas de las cuales destruyen las moléculas que son vitales para el normal funcionamiento de la célula. Finalmente, las mitocondrias dañadas producen **radicales libres** —moléculas con electrones no apareados que actúan como potentes oxidantes—. Los radicales libres son extremadamente tóxicos: destruyen los ácidos nucleicos, las proteínas y los ácidos grasos.

Los investigadores han encontrado modos de minimizar la cuantía del daño cerebral provocado por los ictus. Una aproximación ha sido administrar fármacos que disuelvan los coágulos sanguíneos en un intento de restablecer la circulación en una región isquémica del cerebro. Este enfoque ha tenido un éxito relativo. La administración de un fármaco que disuelve los coágulos —llamado activador tisular del plasminógeno (tPA) *(tissue plasminogen activator)*— después de que se inicie un ictus tiene claros beneficios, pero solo si se administra en las 3 primeras horas (NINDS, 1995). El tPA es una enzima que provoca la disolución de la *fibrina*, proteína implicada en la formación de los coágulos.

Investigaciones más recientes indican que, si bien el tPA ayuda a disolver los coágulos sanguíneos y restaurar la circulación cerebral, también tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central, pues tanto el tPA como la fibrinolisina pueden ser neurotóxicos si logran cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el líquido intersticial. Los datos sugieren que, en caso de ictus grave, en el cual la barrera hematoencefálica resulta lesionada, el tPA aumenta la excitotoxicidad, provoca mayores daños en la barrera hematoencefálica y puede incluso ocasionar una hemorragia cerebral (Benchenane y cols., 2004; Klaur y cols., 2004; Medcalf, 2011). No obstante, en los casos en los que el tPA restaura rápidamente el flujo sanguíneo, es menos probable que la barrera hematoencefálica resulte dañada, y la enzima permanecerá en el sistema vascular, donde no causará daño.

Como se sabe, los murciélagos vampiro se alimentan de la sangre de otros animales de sangre caliente u homeotermos. Con sus afilados dientes hacen una pequeña incisión en la piel de un animal que está durmiendo y lamen la sangre con la lengua. Un compuesto de su saliva actúa como anestésico local y evita que el animal se despierte. Otro compuesto (y este es el que nos interesa) actúa como anticoagulante y evita que la sangre se coagule. Esta enzima se llama DSPA *(Desmodus rotundus plasminogen activator)*, también conocida como *desmoteplasa* (*Desmodus rotundus* es el nombre en latín del murciélago vampiro). Las investigaciones realizadas con animales de laboratorio indican que, al contrario que el tPA, la desmoteplasa no causa daños excitotóxicos cuando se inyecta directamente en el cerebro (Reddrop y cols., 2005). En un ensayo clínico en fase II sobre la desmoteplasa, estudio doble ciego controlado con grupo tratado con placebo (Hacke y cols., 2005), se encontró que esta enzima restauraba el flujo sanguíneo y reducía los síntomas clínicos en la mayoría de los pacientes si se administraba en un plazo de 9 horas después de haberse producido el ictus (véase la ***Figura 15.8***).

Las oclusiones de los vasos sanguíneos cerebrales de mayor tamaño también pueden tratarse con métodos mecánicos (Frendl y Csiba, 2011). Se han desarrollado dos tipos de dispositivos médicos. Ambos se insertan en un vaso sanguíneo cerebral y se hacen avanzar hasta llegar a la obstrucción. Uno de los tipos funciona como un sacacorchos, apresando el coágulo para que el cirujano

radical libre Molécula con electrones no apareados. Actúa como un potente oxidante y es tóxico para las células.

booksmedicos.org

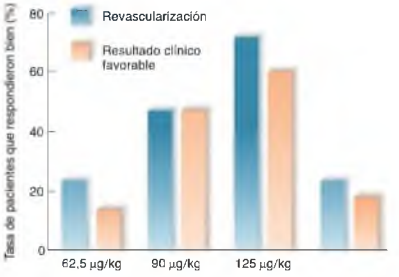


FIGURA 15.8 Desmoteplasa en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares

En el gráfico se representan el efecto de la desmoteplasa y de un placebo sobre el restablecimiento del riego sanguíneo cerebral al área afectada *(revascularización)* y el resultado clínico favorable.

(Basado en datos de Hacke et al., 2005.)

pueda retirarlo. El otro tipo de dispositivo emplea la succión: una vez que la punta del dispositivo está en contacto con la obstrucción, se aplica vacío y el cirujano retira el coágulo. Las desventajas de estas tácticas son que es difícil llegar a algunos coágulos, y que el intento de retirada mecánica puede perforar el vaso sanguíneo. Los estudios clínicos de estas intervenciones indican que el dispositivo de succión se asocia con más probabilidad de lograr mejorías clínicas y menos probabilidad de provocar hemorragias intracerebrales.

¿Cómo se pueden prevenir los ictus? Los factores de riesgo que se pueden reducir mediante medicación o cambios en el estilo de vida incluyen la alta presión arterial, tabaquismo, diabetes y nivel elevado de colesterol en sangre. Las medidas que se pueden tomar para reducir estos factores de riesgo son bien conocidas, así que no hay necesidad de describirlas aquí. La *ateroesclerosis*, un proceso en el cual se desarrolla una capa de placas en la pared interna de las arterias, placas formadas por depósitos de colesterol, grasas, calcio y productos de desecho celular, es un precursor de las crisis cardíacas (infartos de miocardio) y de ictus obstructivos causados por coágulos que se forman alrededor de las placas ateroescleróticas en los vasos sanguíneos cerebrales y cardíacos.

Las placas ateroescleróticas a menudo se forman en la arteria carótida interna —la arteria que proporciona la mayoría del flujo sanguíneo a los hemisferios cerebrales—, causan una grave constricción del interior de la arteria y aumentan considerablemente el riesgo de que ocurra un ictus masivo. Esta constricción se puede visualizar en un angiograma, que se realiza inyectando en sangre una tinción opaca para la radiación y examinando la arteria con un aparato computarizado de rayos X (véase la ***Figura 15.9***). Si la constricción es grave, se puede practicar una *endoarterectomía carotídea*. El cirujano realiza una incisión en el cuello que deja al descubierto la arteria carótida, inserta una derivación *(shunt)* en la arteria, abre esta, elimina la placa y cose la arteria (también el cuello, por supuesto). Se ha demostrado que la endoarterectomía reduce el riesgo de ictus en un 50 % de los pacientes menores de 75 años.

Otro tratamiento quirúrgico consiste en colocar un *stent* (endoprótesis vascular) en un arteria carótida gravemente obstruida (Yadav y cols., 2004). Un *stent* arterial es un dispositivo de malla quirúrgica que se implanta y se utiliza para expandir y mantener abierta una arteria parcialmente ocluida. Estos dispositivos se desarrollaron inicialmente para el tratamiento de las arterias que irrigan el corazón, y después fueron modificados para emplearse en la arteria carótida. Consiste en una malla cilíndrica hecha de un metal elástico plegado dentro de un catéter —un tubo de plástico flexible—. El cirujano abre una arteria de gran tamaño en la ingle y hace pasar

elibros.com

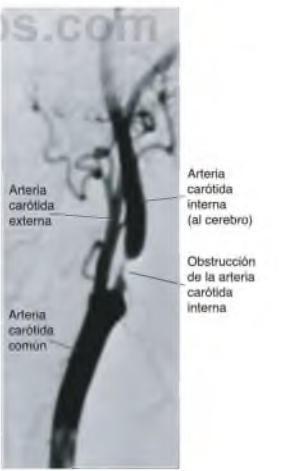


FIGURA 15.9 Placa ateroesclerótica

Angiograma que muestra una obstrucción de la arteria carótida interna causada por una placa ateroesclerótica.

(Tomado de Stapf, C., and Mohr, J. P. *Annual Review of Medicine*, 2002, 53, 453-475. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

el catéter a través de grandes arterias hacia el cuello hasta que el *stent* alcanza la parte obstruida de la arteria carótida. Cuando se retira el catéter, el *stent* se expande y dilata la arteria obstruida.

Antes de que la endoprótesis carotídea recibiera la aprobación incondicional, un estudio meticuloso financiado por el gobierno estadounidense distribuyó aleatoriamente a pacientes cuya enfermedad les convertía en buenos candidatos a recibir una endoprótesis en dos grupos: tratamiento médico incisivo más endoprótesis, o solo tratamiento médico incisivo. De acuerdo con el éxito logrado por las endoprótesis vasculares en las arterias cardíacas, los investigadores esperaban que el estudio demostraría la eficacia de las endoprótesis carotídeas. Desgraciadamente, los pacientes que recibieron la endoprótesis vascular presentaron un número *mayor* de accidentes cerebrovasculares, y su tasa de fallecimientos fue más elevada (véase la ***Figura 15.10***).

La Figura 15.10 es la única de este libro cuyos resultados no consiguen demostrar efectos beneficiosos de un tratamiento para los trastornos del sistema nervioso. En la edición anterior del texto, describí minuciosamente el proceso de inserción de las endoprótesis vasculares, y escribí que los investigadores confiaban en que este tratamiento quirúrgico recientemente desarrollado fuera más seguro y eficaz que la endoarterectomía carotídea. En vez de limitarme a no mencionar esta técnica en la edición actual, describo el estudio aleatorizado y presento la gráfica de resultados para recalcar la importancia de la investigación científica en la evaluación de los tratamientos de trastornos médicos. Los cirujanos y hospitales estaban preparándose para adoptar las endoprótesis carotídeas como intervención habitual en las obstrucciones de la arteria carótida, al precio de 20.000 dólares por operación y, como sabemos ahora, una mayor mortalidad. No importa lo plausible y razonable que parezca un tratamiento, solo la investigación científica confirmará su utilidad.

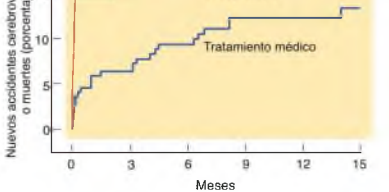


FIGURA 15.10 Efectos de las endoprótesis carotídeas
El gráfico muestra que la tasa de accidentes cerebrovasculares y fallecimientos en los 15 meses posteriores a la inserción de endoprótesis carotídeas era más alta que la correspondiente a los pacientes con tratamiento médico exclusivamente.
(Basado en datos de Chimowitz et al., 2011.)

¿Qué se puede hacer cuando ha ocurrido un accidente cerebrovascular y la intervención destinada a disolver el coágulo fracasa o no está disponible? Las principales estrategias consisten en administrar fármacos que bloquean factores inhibidores del crecimiento axónico presentes en el encéfalo, activando los factores de crecimiento nerviosos intrínsecos del encéfalo, y reduciendo el edema y la inflamación. Por ejemplo, estudios en animales han demostrado que la administración de anticuerpos contra *NogoA*, proteína de la mielina que inhibe la ramificación y el crecimiento de los axones, puede aumentar la recuperación del daño cerebral, y la administración de *inosina*, sustancia química natural, activa una proteína que también promueve el crecimiento axónico (Benowitz y Carmichael, 2010). Y, dependiendo de la localización del daño cerebral, a los pacientes que han sufrido un ictus se les recomienda fisioterapia y quizás logoterapia para ayudarles a recuperarse de su incapacidad. Varios estudios han demostrado que el ejercicio físico y la estimulación sensitiva pueden ayudar a recuperarse de los efectos de un daño cerebral (Cotman, Berchtold y Christie, 2007). Por ejemplo, Taub y cols. (2006) estudiaron a pacientes con ictus que habían afectado su capacidad de utilizar un brazo y una mano. Los investigadores colocaron el brazo *no afectado* en un cabestrillo durante 2 semanas y dieron a los pacientes sesiones de entrenamiento en las que se les obligaba a utilizar el brazo imposibilitado. Un grupo de referencia siguió terapia cognitiva, relajación y ejercicios de gimnasia durante el mismo periodo de tiempo. Este procedimiento (que se llama *terapia de constricción inducida del movimiento*) llevó a una mejoría a largo plazo de la capacidad de los pacientes para utilizar el miembro afectado (véase la ***Figura 15.11***).

Un estudio realizado por Liepert y cols. (2000) encontró que la terapia de constricción inducida del movimiento causaba cambios en las conexiones de la corteza motora primaria. Los investigadores utilizaron estimulación magnética transcraneal para cartografiar el área de la corteza motora contralateral que intervenía en el control del brazo afectado antes y después del tratamiento. Además de mejorar el uso del brazo afectado de los pacientes, el tratamiento produjo que dicha región se expandiera —al parecer, en áreas adyacentes de la corteza motora—, lo que persistía cuando se examinó a los pacientes 6 meses más tarde.

Se recordará del Capítulo 8 que las neuronas espejo del lóbulo parietal y la corteza premotora ventral se activan cuando se realiza una acción o se ve a alguien

booksmedicos.org

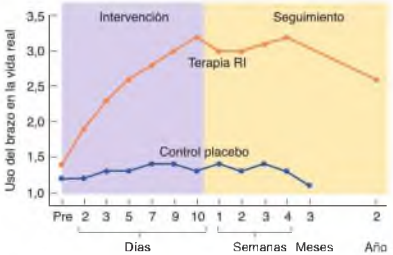


FIGURA 15.11 Terapia de restricción inducida del movimiento

Efectos de la terapia de restricción inducida (RI) y la terapia placebo en la utilización de una extremidad cuyo movimiento estaba afectado por un accidente cerebrovascular.

(Basado en datos de Taub et al., 2006.)

realizarla. Ertelt y cols. (2007) inscribieron a pacientes de ictus crónicos en un curso de terapia que combinaba practicar repetitivamente movimientos de brazo y mano utilizados en la vida diaria con ver vídeos de actores realizando los mismos movimientos. Las funciones motoras de los pacientes mejoraron a largo plazo en comparación con las de los pacientes de un grupo de referencia que realizaron los mismos ejercicios pero vieron vídeos de secuencias de símbolos geométricos. Además, las pruebas de neuroimagen funcional revelaron un aumento de actividad en las regiones cerebrales que participan en el control del movimiento, incluidas la corteza premotora ventral y el área motora suplementaria.

En algunos casos de daño del cerebro o de la médula espinal, los pacientes no pueden realizar movimientos útiles con las extremidades, incluso después de una terapia intensiva. En dichos casos, los investigadores han intentado desarrollar conexiones cerebro-ordenador que permitan al paciente controlar dispositivos electrónicos y mecánicos para realizar acciones útiles. Los creadores de dichas conexiones han implantado directamente en la corteza motora de los pacientes matrices de microelectrodos y han colocado electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar los cambios en la actividad EEG que se transmite a través del cráneo y el cuero cabelludo. Estos dispositivos, aunque aún son experimentales, permiten a los pacientes mover manos protésicas, realizar acciones con brazos robot de múltiples piezas, así como mover el cursor en una pantalla de ordenador y manejar este (Wolpaw y McFarland, 2004; Hochberg y cols., 2006).

Traumatismos craneoencefálicos

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) son un problema de salud importante (Chen y D'Esposito, 2010). Solo en EE. UU., cerca de 1,4 millones de personas son atendidas y dadas de alta en los servicios de urgencias, 270.000 ingresadas, y 52.000 fallecen a consecuencia de los TCE. Sin duda, muchas otras personas sufren traumatismos craneoencefálicos pero no son diagnosticadas. Los TCE están implicados en casi la tercera parte de los fallecimientos secundarios a traumatismos. La lesión encefálica traumática puede estar causada por proyectiles o bien caídas contra un objeto puntiagudo que fracturen el cráneo, con el resultado de lesiones en el encéfalo por el propio objeto o bien por fragmentos del cráneo fracturado. Los traumatismos cerrados no implican penetración en el encéfalo, pero también pueden causar lesiones graves o incluso la muerte.

Los traumatismos craneoencefálicos abiertos (también llamados penetrantes) provocan obviamente lesiones a la parte del encéfalo dañada por el objeto o hueso. Además, las lesiones de vasos sanguíneos pueden privar a partes del encéfalo de su aporte sanguíneo normal, y la acumulación de sangre dentro del encéfalo provoca más lesiones al ejercer presión en su interior. Los traumatismos craneales cerrados, por ejemplo, el causado al golpear con un objeto romo la parte derecha de la frente, dañarán el lóbulo frontal derecho al contactar este violentamente con el interior del cráneo. (Este traumatismo encefálico se conoce como *golpe*.) A continuación, el encéfalo se desplaza al lado contrario, golpeándose contra la región posterior izquierda del cráneo (esto se denomina *contragolpe*). En muchos casos, el contragolpe es más lesivo que el propio golpe.

Los traumatismos cerrados pueden lesionar más estructuras que la corteza cerebral de la zona del golpe y contragolpe. Los haces de axones se rasgan y retuercen, los vasos sanguíneos se rompen y el líquido cefalorraquídeo distorsiona las paredes de los ventrículos. Como vimos en la sección de trastornos convulsivos, los TCE se siguen, varios meses más tarde, en ocasiones de trastornos crónicos por crisis epilépticas. Las personas más vulnerables a los TCE son veteranos de guerra, practicantes de deportes como boxeo y fútbol americano, y motociclistas y esquiadores que no lleven casco.

Incluso los TCE leves pueden aumentar enormemente el riesgo del individuo de sufrir déficits no aparentes inicialmente, pero que se manifiestan cuando la persona envejece. Por ejemplo, la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer es mucho mayor en alguien que ha recibido golpes en la cabeza en etapas anteriores de la vida. Además de causar traumatismos físicos obvios al encéfalo, el TCE resulta en un

booksmedicos.org

aumento de las concentraciones de adenosina y glutamato en el tejido encefálico lesionado. La mayor cantidad de glutamato hace que la función normal de la adenosina, antiinflamatoria, pase a ser proinflamatoria, lo que causa más daño. El tratamiento con un fármaco que inhiba la liberación de glutamato podría prevenir este cambio de función de la adenosina extracelular (Dai y cols., 2010).

El tratamiento de los efectos conductuales y cognitivos crónicos del TCE comprende las mismas estrategias empleadas en el tratamiento del daño cerebral secundario a los accidentes cerebrovasculares.

RESUMEN INTERMEDIO

Tumores, trastornos convulsivos, accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos

Los trastornos neurológicos pueden deberse a muchas causas. Puesto que mucho de lo que se sabe acerca de las funciones del cerebro humano se ha aprendido estudiando la conducta de pacientes con diversos trastornos neurológicos, el lector ya ha visto muchas de ellas en los capítulos previos de este libro. Los tumores cerebrales están causados por la proliferación incontrolada de varios tipos de células *distintas* de las neuronas. Pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos están encapsulados y, por lo tanto, tienen una delimitación clara; cuando se extirpa uno quirúrgicamente, el cirujano tiene una buena oportunidad de eliminarlo por completo. Los tumores producen daño cerebral por compresión y, en el caso de los tumores malignos, por infiltración. Los gliomas malignos contienen células iniciadoras de tumores, derivadas de células madre nerviosas, que son resistentes a la quimioterapia y radioterapia. El bevacizumab, un fármaco que inhibe la formación de vasos sanguíneos por parte de las neoplasias malignas, retrasa ligeramente el crecimiento de estos tumores.

Las crisis epilépticas son episodios periódicos de actividad eléctrica anómala en el cerebro. Las crisis parciales están localizadas, comienzan en un foco —por lo general, un tejido cicatricial causado por una lesión previa o un tumor—. Cuando comienzan suelen producir un aura, consistente en sensaciones especiales o en cambios de estado de ánimo. Las crisis parciales simples no producen cambios significativos en el nivel de consciencia; las crisis parciales complejas sí. Las crisis generalizadas pueden o no originarse en un único foco, pero implican a la mayoría del cerebro. Algunas crisis conllevan actividad motora. Las más graves son las convulsiones tonicoclónicas generalizadas (o de tipo *grand mal*) que acompañan a las crisis generalizadas. Las convulsiones se deben a la activación de sistemas motores del cerebro: el paciente presenta primero una fase tónica, en la que se produce rigidez durante unos pocos segundos; y después una fase clónica, en la que se producen sacudidas musculares rítmicas. Las crisis de ausencia, también llamadas ausencias típicas (o de tipo *petit mal*) son frecuentes en los niños. Estas crisis generalizadas se caracterizan por periodos de falta de atención y pérdida temporal de consciencia. Las crisis producidas por la abstinencia después de una época prolongada de ingesta excesiva de alcohol al parecer se deben a una liberación repentina de la inhibición. Las crisis se tratan con fármacos antiepilépticos y, en el caso de trastornos convulsivos resistentes al tratamiento debidos a un foco anómalo, mediante cirugía de la epilepsia, que habitualmente afecta al lóbulo temporal mecial.

Los accidentes cerebrovasculares dañan parte del cerebro debido a la ruptura de un vaso sanguíneo o a su oclusión (obstrucción) por un trombo o un émbolo. Un trombo es un coágulo sanguíneo que se forma dentro de un vaso sanguíneo. Un émbolo es una partícula de sustancias de desecho que es transportada por el torrente circulatorio y se aloja en una arteria. Los émbolos pueden proceder de infecciones dentro de las cavidades del corazón o pueden estar formados por fragmentos de trombos. A parecer, la falta de flujo sanguíneo daña a las neuronas principalmente estimulando la liberación masiva de glutamato, lo que causa inflamación, fagocitosis por parte de los microgliocitos activados, producción de radicales libres y activación de enzimas reguladas por el calcio. En la actualidad, el mejor tratamiento para el ictus es administrar un fármaco que disuelve los coágulos. El activador tisular del

booksmedicos.org

plasminógeno (tPA) se ha de administrar en las tres primeras horas después del inicio del ictus. Parece ser que en algunos casos causa lesiones cerebrales. La desmoteplasa, una enzima que contiene la saliva de los murciélagos vampiro, es eficaz durante un plazo superior a 9 horas después de un ictus y, al parecer, no causa lesiones. Se están desarrollando técnicas para eliminar mecánicamente los coágulos sanguíneos de los vasos sanguíneos cerebrales obstruidos. La endoarterectomía carotídea o la inserción de un *stent* en la carótida pueden reducir la probabilidad de padecer un ictus en personas con placas ateroescleróticas que obstruyan la arteria carótida. Después de que haya ocurrido un ictus, hay fármacos en desarrollo dirigidos a reducir las lesiones del accidente cerebrovascular y favorecer el recrecimiento del tejido encefálico. La fisioterapia puede facilitar la recuperación y minimizar los problemas del paciente. La terapia de constricción inducida de movimientos ha demostrado ser especialmente provechosa para restaurar el movimiento útil de las extremidades después de una lesión unilateral de la corteza motora. Esta terapia, junto con la observación de movimientos que se están realizando, tiene efectos beneficiosos, quizá debido a que se estimula el sistema de neuronas espejo.

Los TCE son un problema de salud importante. Las lesiones causadas por los traumatismos cerrados son menos aparentes que las debidas a traumatismos penetrantes, pero ambas pueden causar alteraciones importantes. Incluso los TCE leves aumentan el riesgo de la persona de presentar déficits en etapas posteriores de la vida, e incrementan la probabilidad de padecer enfermedad de Alzheimer. Se están desarrollando tratamientos farmacológicos dirigidos a reducir los síntomas de los TCE.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Si uno de los participantes de una competición de boxeo consigue golpear al oponente en la cabeza con la fuerza suficiente como para hacer que caiga al suelo inconsciente, gana el combate. Después de haber leído sobre las consecuencias de los traumatismos craneoencefálicos, ¿qué opina de estas competiciones?

www.medilibros.com

Trastornos del desarrollo

Como se expondrá en este apartado, el desarrollo cerebral puede resultar afectado por la acción de sustancias químicas tóxicas durante la gestación y por anomalías genéticas, tanto hereditarias como no hereditarias. En algunos casos, esto desemboca en retraso mental.

Sustancias químicas tóxicas

Una causa frecuente de retraso mental es la exposición durante la gestación a toxinas que alteran el desarrollo fetal. Por ejemplo, si una mujer contrae la rubéola (sarampión alemán) en las primeras etapas del embarazo, las sustancias químicas tóxicas que libera el virus interfieren las señales químicas que controlan el desarrollo normal del cerebro. La mayoría de las mujeres que reciben una atención médica adecuada estarán vacunadas contra la rubéola para prevenir que la contraigan durante la gestación.

Además de las toxinas producidas por virus, varias drogas pueden afectar adversamente el desarrollo del feto. Por ejemplo, el retraso mental puede deberse a la ingesta de alcohol durante la gestación, especialmente durante la tercera y cuarta semanas (Sulik, 2005). Los bebés de madres alcohólicas suelen ser más pequeños de lo normal y se desarrollan más despacio. Muchos de ellos presentan **fetopatía alcohólica,** síndrome que se caracteriza por un desarrollo facial anómalo y un desarrollo cerebral deficiente (Riley, Infante y Warren, 2011). En la Figura 15.12 se presentan fotografías del rostro de un niño con fetopatía alcohólica, de un feto de ratón cuya madre fue alimentada con alcohol durante la gestación y de un feto normal de ratón. Como se puede ver, el alcohol produce anomalías similares en la descendencia de ambas especies. Las anomalías faciales son relativamente poco importantes. Por supuesto, mucho más graves son las anomalías del desarrollo cerebral (véase la ***Figura 15.12***).

Las investigaciones sugieren que el alcohol altera el desarrollo cerebral normal al interferir en una **proteína de adhesión neural** —una proteína que ayuda a guiar el crecimiento de las neuronas en el cerebro en vías de desarrollo— (Braun, 1996; Abrevalo y cols., 2008). La exposición prenatal al alcohol parece tener incluso efectos directos sobre la plasticidad neural. Así, Sunderland, McDonald y Savage (1997) encontraron que la descendencia de ratas hembra a las que se les dio una cantidad

fetopatía alcohólica Anomalía congénita debida a la ingesta de alcohol por una mujer gestante. Incluye anomalías faciales características y un desarrollo cerebral defectuoso.

proteína de adhesión neural Proteína que interviene en el desarrollo cerebral. Contribuye a guiar el crecimiento de las neuronas.

booksmedicos.org

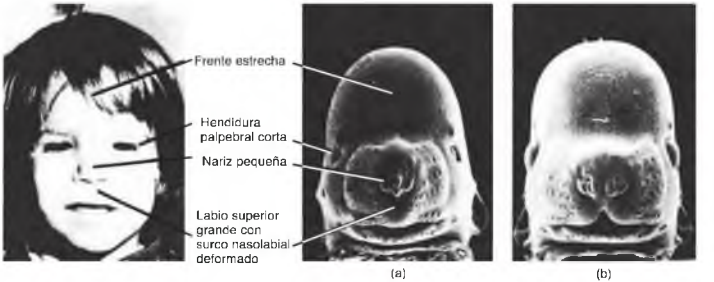


FIGURA 15.12 Malformaciones faciales en el síndrome de fetopatía alcohólica

En la figura puede verse un niño con síndrome de fetopatía alcohólica junto con vistas ampliadas de fetos de ratón. (a) Feto de ratón a cuya madre se le administró alcohol durante la gestación. (b) Feto de ratón normal.

(Fotografías por cortesía de Katherine K. Sulik.)

moderada de alcohol durante la gestación mostraba una menor cantidad de potenciación a largo plazo (descrita en el Capítulo 12). Por último, la exposición fetal al alcohol afecta negativamente al desarrollo de las células madre neuronales y las células progenitoras (Vangipuram y Lyman, 2010).

No es necesario que una mujer sea alcohólica para que el desarrollo de su descendencia resulte perjudicado. Algunos investigadores opinan que la fetopatía alcohólica puede derivarse de una sola borrachera durante un periodo crítico del desarrollo fetal. Ahora que se conocen los peligros de este síndrome, se aconseja a las mujeres embarazadas que se abstengan de tomar alcohol (y otras sustancias que no hayan sido específicamente prescritas por su médico) mientras su cuerpo se dedica a la tarea de sustentar el desarrollo de otro ser humano.

Trastornos metabólicos hereditarios

Varios «errores del metabolismo» hereditarios pueden causar daño cerebral o perjudicar el desarrollo del cerebro. El normal funcionamiento de las células precisa intrincadas interacciones entre innumerables sistemas bioquímicos. Como sabemos, estos sistemas dependen de las enzimas, las cuales son responsables de la producción o la degradación de compuestos químicos concretos. Las enzimas son proteínas y, por lo tanto, son producidas por mecanismos que implican a los cromosomas, los cuales contienen las fórmulas de su síntesis. Un «error del metabolismo» se refiere a una anomalía genética en la cual la fórmula de una enzima concreta es errónea, de modo que la enzima no se puede sintetizar. Si la enzima juega un papel decisivo, los resultados pueden ser muy graves.

Existen al menos un centenar de trastornos metabólicos hereditarios diferentes que pueden afectar el desarrollo del cerebro. El más frecuente y mejor conocido se llama **fenilcetonuria (FCU).** Esta enfermedad se debe a la falta hereditaria de una enzima que convierte la fenilalanina (un aminoácido) en tirosina (otro aminoácido). Una cantidad excesiva de fenilalanina en sangre interfiere la mielinización de las neuronas del sistema nervioso central. Gran parte de la mielinización de los hemisferios cerebrales tiene lugar después del nacimiento. Así pues, cuando un niño que ha nacido con fenilcetonuria recibe alimentos que contienen fenilalanina, el aminoácido se acumula y el cerebro no logra desarrollarse normalmente. El resultado es un retraso mental grave, con un CI medio de 20 a los 6 años de edad.

Afortunadamente, la FCU se puede tratar haciendo que el niño siga una dieta baja en fenilalanina. La dieta mantiene bajo el nivel de fenilalanina en sangre y la mielinización del sistema nervioso central tiene lugar normalmente. Una vez finalizada la mielinización, las restricciones alimentarias se pueden relajar algo, dado que un alto nivel de fenilalanina ya no pone en riesgo el desarrollo cerebral. Durante el desarrollo prenatal, el feto está protegido por el metabolismo normal de la madre, que elimina la fenilalanina de su circulación. Sin embargo, si la *madre* padece fenilcetonuria, debe seguir una dieta estricta durante la gestación o su hijo nacerá con lesiones cerebrales. Si ingiere una dieta normal,

▷ **fenilcetonuria (FCU)** Trastorno hereditario causado por la falta de una enzima que convierte el aminoácido fenilalanina en tiroxina. La acumulación de fenilalanina provoca daño cerebral a no ser que se siga una dieta especial desde poco después de nacer.

booksmedicos.org

rica en fenilalanina, la elevada concentración sanguínea de este compuesto no perjudicará a su cerebro, pero sí al de su hijo.

Diagnosticar la FCU inmediatamente después del nacimiento es absolutamente necesario, de modo que el cerebro del niño nunca esté expuesto a un nivel alto de fenilalanina. Consecuentemente, muchos gobiernos han promulgado leyes que hacen obligatorios los análisis de FCU para todos los recién nacidos. El análisis es barato y exacto, y ha prevenido muchos casos de retraso mental.

Otros errores genéticos del metabolismo se pueden tratar de modo similar. Por ejemplo, la **dependencia de la piridoxina** no tratada puede originar lesiones en la sustancia blanca cerebral, el tálamo y el cerebelo. Se trata con grandes dosis de vitamina B_6. Otro error del metabolismo, la **galactosemia,** consiste en dificultad para metabolizar la galactosa, un azúcar que se encuentra en la leche. Si no se trata, también provoca daños en la sustancia blanca cerebral y en el cerebelo. El tratamiento consiste en recurrir a un sustituto de la leche que no contenga galactosa. (No se debe confundir la galactosemia con la *intolerancia a la lactosa,* que se debe a una producción insuficiente de lactasa, la enzima digestiva que descompone la lactosa. La intolerancia a la lactosa produce trastornos digestivos, no daño cerebral.)

Algunos otros trastornos metabólicos hereditarios aún no se pueden tratar satisfactoriamente. Por ejemplo, la **enfermedad de Tay-Sachs,** que se da principalmente en niños de Europa del Este descendientes de judíos, hace que el cerebro se hinche y choque contra el interior del cráneo y los pliegues de la duramadre que lo revisten. Los síntomas neurológicos comienzan a manifestarse a los 4 meses de edad, e incluyen una respuesta de sobresalto exagerada a los sonidos, apatía, irritabilidad, espasmos, convulsiones, demencia y, finalmente, muerte.

La enfermedad de Tay-Sachs es uno de los diversos trastornos metabólicos de tesaurismosis («almacenamiento»). Todas las células contienen depósitos de sustancias recubiertos de membrana, llamados lisosomas («cuerpos disolventes»). Estos depósitos constituyen el sistema de eliminación de residuos de las células: contienen enzimas que degradan las sustancias de desecho que producen las células en el curso de su actividad normal. Los productos de degradación luego se reciclan (son utilizados otra vez por las células) o se excretan. Los trastornos de tesaurismosis son errores genéticos del metabolismo en los que se pierden una o más enzimas imprescindibles. Determinados tipos de sustancias de desecho no pueden ser destruidos por los lisosomas, de modo que se acumulan. Los lisosomas se hacen cada vez más grandes, las células se hacen cada vez más grandes y, finalmente, el cerebro comienza a hincharse y resulta dañado.

Los investigadores que estudian los errores del metabolismo hereditarios confían en poder prevenir o tratar estas enfermedades de varios modos. Algunas se tratarán como la FCU o la galactosemia, evitando en la dieta el elemento que no se tolera. Otros, como la dependencia de la piridoxina, se tratarán administrando una sustancia que requiere el cuerpo. Y otros se curarán algún día mediante técnicas de ingeniería genética. Los investigadores confían en desarrollar genéticamente virus modificados que insertarán en las células de los bebés la información genética que se necesita para producir las enzimas de las que carecen las células, y dejarán intacto el resto de las funciones de las células.

Síndrome de Down

El **síndrome de Down** es un trastorno congénito que provoca un desarrollo anómalo del cerebro, lo que produce retraso mental de diversos grados. *Congénito* no significa necesariamente *hereditario:* se refiere a un trastorno con el cual se nace. El síndrome de Down no se debe a que se herede un gen defectuoso, sino a que se tiene un cromosoma 21 supernumerario. De hecho, la región crítica está en una pequeña porción del cromosoma 21, que contiene cerca de 300 genes (Belichenko y cols., 2010). El síndrome se asocia estrechamente con la edad de la madre: en la mayoría de los casos algo está mal en algunos de sus óvulos y el resultado es que se producen dos (en vez de uno) cromosomas 21. Cuando ocurre la fertilización, la adición del vigésimo primer cromosoma del padre da como resultado la existencia de tres cromosomas 21 en vez de dos. Supuestamente, el cromosoma supernumerario origina cambios bioquímicos que alteran el desarrollo normal del cerebro. La *amniocentesis,* procedimiento en el cual se extrae líquido del útero de una mujer gestante mediante una jeringa hipodérmica, ha permitido a los médicos identificar células fetales con anomalías cromosómicas y así determinar si el feto sufre el síndrome de Down.

Este síndrome, descrito en 1866 por John Langdon Down, se observa aproximadamente en uno de cada 700 nacimientos. Un observador experimentado puede reconocer a las personas con este trastorno: tienen la

▷ **dependencia de la piridoxina** Trastorno metabólico por el cual un niño requiere una cantidad de piridoxina (vitamina B6) superior a la normal para no padecer síntomas neurológicos.

▷ **galactosemia** Trastorno metabólico hereditario por el cual no se puede metabolizar con facilidad la galactosa (lactosa).

▷ **enfermedad de Tay-Sachs** Trastorno metabólico de tesaurismosis (almacenamiento), hereditario y letal. La falta de enzimas en los lisosomas hace que se acumulen productos de desecho en el cerebro y se hinchen las células cerebrales.

▷ **síndrome de Down** Trastorno causado por la existencia de un cromosoma 21 supernumerario, que se caracteriza por retraso mental de moderado a grave y a menudo anomalías físicas.

booksmedicos.org

cabeza redonda, la lengua gruesa y abultada, que tiende a mantener la boca abierta la mayor parte del tiempo, manos pequeñas y gruesas, estatura baja, orejas de implantación baja y párpados un poco oblicuos. Tardan en aprender a hablar, pero la mayoría lo hace hacia los 5 años de edad. El cerebro de una persona con síndrome de Down pesa aproximadamente un 10 % menos que el de una persona normal, los relieves (surcos y circunvoluciones) son menos pronunciados y más pequeños, los lóbulos frontales están poco desarrollados, al igual que la circunvolución temporal superior (la sede del área de Wernicke). Pasados los 30 años de edad, se empiezan a desarrollar en el cerebro estructuras microscópicas anómalas y este comienza a degenerarse. Puesto que esta degeneración recuerda la de la enfermedad de Alzheimer, se analizará en el próximo apartado. Si los intentos de desarrollar tratamientos eficaces en la enfermedad de Alzheimer tienen éxito, también podrían ser útiles para prevenir la degeneración observada en los encéfalos de pacientes con síndrome de Down.

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos del desarrollo

Los trastornos del desarrollo pueden provocar lesiones cerebrales lo suficientemente graves como para causar retraso mental. Durante la gestación, el feto es especialmente sensible a toxinas como el alcohol o las sustancias químicas que producen algunos virus. Varios trastornos metabólicos hereditarios pueden, asimismo, perjudicar el desarrollo del cerebro. Por ejemplo, la fenilcetonuria se debe a la falta de una enzima que convierte la fenilalanina en tiroxina. El daño cerebral se puede evitar alimentando al recién nacido con una dieta baja en fenilalanina, por lo que un diagnóstico temprano es esencial. Otros trastornos metabólicos hereditarios incluyen la dependencia de piridoxina, que se puede tratar con vitamina B_6, y la galactosemia, que se puede tratar con una dieta que no contenga lactosa. La tesaurismosis —por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs— se debe a la incapacidad de las células de destruir los productos de desecho en los lisosomas, lo que hace que las células se hinchen y finalmente mueran. Hasta ahora, estos trastornos no pueden tratarse. El síndrome de Down se debe a la existencia de un cromosoma 21 supernumerario. El desarrollo del cerebro de las personas con síndrome de Down es anómalo y después de los 30 años su cerebro desarrolla anomalías similares a las observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Un estudio realizado con un modelo animal del síndrome de Down sugiere que la administración de antagonistas gabaérgicos podría ser útil.

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

Imagine que está a cargo de una agencia gubernamental o benéfica que dispone de una gran cantidad de dinero para investigación. ¿Qué tipos de estrategias cree que serían más eficaces para prevenir los trastornos del desarrollo causados por factores conductuales (p. ej., síndrome alcohólico fetal) o genéticos?

Trastornos degenerativos

Muchas enfermedades causan degeneración de las células del cerebro. Algunas dañan a tipos concretos de células, un hecho que aporta la esperanza de que la investigación desvele las causas del daño y encuentre un modo de detenerlo y prevenir que ocurra en otras personas.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

La epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB o «enfermedad de las vacas locas») en Gran Bretaña a finales de los años ochenta y principios de los noventa atrajo la atención del público sobre una forma peculiar de enfermedad cerebral. La EEB es una **encefalopatía espongiforme transmisible** (EET) —una enfermedad cerebral contagiosa letal («encefalopatía»), cuyo proceso degenerativo hace que el cerebro adquiera un aspecto parecido a una esponja (o a un queso suizo)—. Además de la EEB, estas encefalopatías incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el insomnio familiar letal y el kuru, que afectan a los seres humanos, así como

encefalopatía espongiforme transmisible Enfermedad cerebral contagiosa cuyo proceso degenerativo hace que el cerebro adquiera un aspecto esponjoso. Se debe a la acumulación de proteínas prión mal plegadas.

booksmedicos.org

el *scrapie*, que afecta principalmente a las ovejas. Aunque el *scrapie* no puede transmitirse a los seres humanos, la EEB sí, y produce una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (véase la ***Figura 15.13***).

Al contrario que otras enfermedades transmisibles, las EET no están causadas por microorganismos, sino por simples proteínas, que se han denominado **priones,** o «agentes infecciosos proteínicos» (Prusiner, 1982). Las proteínas prión se encuentran principalmente en la membrana de las neuronas, donde se cree que intervienen en la función sináptica y en el mantenimiento de la vaina de mielina (Popko, 2010). Las proteínas prion son resistentes a las enzimas proteolíticas (enzimas capaces de destruir proteínas rompiendo los enlaces peptídicos que mantienen unidos a los aminoácidos). Las proteínas prión también son resistentes a los niveles de calor que desnaturalizan las proteínas normales, lo que explica por qué cocinar la carne de reses con EEB no destruye el agente infeccioso. La secuencia de aminoácidos de las proteínas prión normales (PrPc) y de las infecciosas (PrPSc) son idénticas. Entonces, ¿cómo pueden dos proteínas con la misma secuencia de aminoácidos tener efectos tan diferentes? La respuesta es que las funciones de las proteínas están determinadas en gran medida por su configuración tridimensional. La única diferencia entre la PrPc y la PrPSc es el modo en el que está plegada la proteína. Una vez que la PrPSc con un plegamiento erróneo se introduce en una célula, hace que la PrPc normal se pliegue también erróneamente, y el proceso de esta transformación termina por destruirlas. (Para revisión, véase Miller, 2009.)

FIGURA 15.13 Encefalopatía espongiforme bovina y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en ganado y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) en seres humanos en Gran Bretaña entre 1988 y 31 de marzo de 2008.

(Datos tomados de OIE-World Organisation for Animal Health and the CJD Surveillance Unit.)

Una forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se transmite como un rasgo dominante, causado por una mutación del gen *PRNP* localizado en el brazo corto del cromosoma 20, que codifica el gen de la proteína prión humana. Sin embargo, la mayoría de los casos de esta enfermedad son **esporádicos.** Esto es, ocurren en personas sin historia familiar de la enfermedad de la proteína prión. Las enfermedades de la proteína prión son excepcionales no solo porque pueden transmitirse mediante una proteína simple, sino también porque, además, pueden ser genéticas o esporádicas —y tanto las formas genéticas como las esporádicas se pueden transmitir a otros—. La forma más frecuente de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los seres humanos es a través del trasplante de tejidos como la duramadre o la córnea, obtenidos de cadáveres de personas infectadas con una enfermedad priónica. Una forma de enfermedad de la proteína prión humana, el kuru, se transmitió mediante el canibalismo. Como muestra de respeto a sus familiares recientemente fallecidos, miembros de una tribu del Pacífico Sur comían su cerebro y en ocasiones contraían así la enfermedad. Esta práctica se ha abandonado (Gajdusek, 1977).

Cualquiera que sea la función que desempeña la PrPc normal, no parece ser esencial para la vida de una célula. Bueler y cols. (1993) encontraron que las células de ratones con una mutación dirigida contra el gen de la proteína prión no producían en absoluto proteína prión y no desarrollaban el *scrapie* de los ratones cuando se les inyectaban los priones mal plegados que causan esta enfermedad. Los ratones inoculados con dichos priones morían en el plazo de 6 meses.

Un estudio realizado por Steele y cols. (2006) sugiere que la proteína prión normal juega un papel en el desarrollo neural y en la diferenciación en los fetos, así como en la neurogénesis en los adultos. Los investigadores produjeron una cepa de ratones genéticamente manipulada que producía una cantidad elevada de PrPc y encontraron un mayor número de células en proliferación en la zona subventricular y más neuronas en la circunvolución dentada, en comparación con los ratones normales.

Algunos investigadores (p. ej., Bailey, Kandel y Si, 2004) han sugerido que un mecanismo similar al de las proteínas prión podría participar en el establecimiento y mantenimiento de las memorias a largo plazo. Estas pueden durar décadas, y las proteínas prión, que son

▷ **prión** Proteína que puede presentar dos formas que tan solo difieren en su configuración tridimensional. La acumulación de proteínas prión mal plegadas es la causa de las encefalopatías espongiformes transmisibles.

▷ **enfermedad esporádica** Enfermedad que es poco frecuente y no es obvio que se deba a factores hereditarios o infecciosos.

booksmedicos.org

resistentes a los efectos destructivos de las enzimas, podrían mantener los cambios sinápticos durante largos periodos de tiempo. Criado y cols. (2005) hallaron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen *PRNP* tenían dificultades en tareas de aprendizaje espacial y en el establecimiento de potenciación a largo plazo en la circunvolución dentada. Papassotiropoulos y cols. (2005) descubrieron que las personas con un alelo particular del gen de la proteína prión recordaban un 17 % más de información 24 horas después de una tarea de aprendizaje de lista de palabras que personas normales con un alelo diferente. (Ambos alelos se consideran normales y se asocian con una enfermedad de la proteína prión.)

Mallucci y cols. (2003) crearon una cepa de ratones modificada genéticamente cuyas neuronas producían una enzima a las 12 semanas de edad que destruía las proteínas prión normales. Cuando los animales tenían pocas semanas de edad, los investigadores les infectaron con priones mal plegados de *scrapie* de los ratones. Poco después, los animales comenzaron a presentar agujeros espongiformes en el cerebro, lo que indicaba que estaban infectados con el *scrapie* de los ratones. Después, a las 12 semanas, la enzima se activó y comenzó a destruir la PrPc normal. Aunque los análisis demostraron que los neurogliocitos del cerebro aún contenían PrPSc mal plegado, el proceso de la enfermedad se detuvo. Las neuronas dejaron de fabricar PrPc normal, el cual ya no pudo convertirse en PrPSc, de modo que los ratones volvieron a vivir una vida normal. El proceso de la enfermedad continuó avanzando en los ratones sin la enzima especial y esos animales murieron pronto. Los autores concluyeron que el proceso de conversión de la PrPc en PrPSc es lo que destruye las células: la mera presencia de PrPSc en el cerebro (encontrada en las células no neuronales) no causa la enfermedad. En la Figura 15.14 puede verse la evolución de la degeneración espongiforme y cómo desaparece después de que se activara la enzima que destruye la PrPc a las 12 semanas de edad (véase la ***Figura 15.14***).

¿Cómo podrían las proteínas prión mal plegadas destruir las neuronas? Como se expondrá más adelante en este capítulo, en el cerebro de las personas con otras muchas enfermedades degenerativas, incluidas la enfermedad de Parkinson, la de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, hay conglomerados de proteínas mal plegadas (Miller, 2009; Lee y cols., 2010). También veremos que, aunque estas proteínas mal plegadas no son priones, el proceso morboso puede transmitirse a los encéfalos de otros animales, inoculándoles las proteínas. Como vimos en el Capítulo 3, las células poseen medios mediante los cuales pueden suicidarse —proceso conocido como *apoptosis*—. La apoptosis puede desencadenarse tanto externamente, mediante una señal química que le dice a la célula que ya no es necesaria (p. ej., durante el desarrollo), como internamente, por el hecho de que los procesos bioquímicos de la célula se han alterado de modo que la célula ya no está funcionando adecuadamente. Tal vez, la acumulación de proteínas anómalas, mal plegadas, proporciona dicha señal. La apoptosis implica la producción de «enzimas agresoras»,

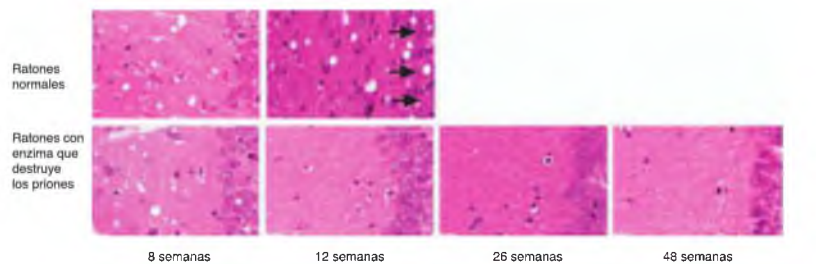


FIGURA 15.14 Tratamiento experimental de una infección por proteínas priónicas

Se impidió la muerte neuronal y se neutralizó la incipiente espongiosis en ratones infectados con *scrapie* después de que una enzima de ingeniería genética empezara a destruir la PrPc a las 12 semanas de edad. Las flechas señalan las neuronas en proceso de degeneración en ratones sin la enzima que destruye los priones. La espongiosis se manifiesta por orificios en el tejido cerebral.

(Tomado de Mallucci, G., Dickinson, A., Linehan, J., et al. *Science*, 2003, 302, 871-874. Copyright 2003 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

llamadas **caspasas**. Mallucci y cols. (2003) han sugerido que la inactivación de la caspasa-12, la enzima que parece ser responsable de la muerte de las neuronas infectadas con PrPSc, puede aportar un tratamiento que podría detener la evolución de las encefalopatías espongiformes transmisibles. Esperemos que estén en lo cierto.

Enfermedad de Parkinson

Un trastorno neurológico degenerativo importante es la enfermedad de Parkinson, cuya causa es la degeneración del sistema nigroestriado —las neuronas de la sustancia negra secretoras de dopamina que envían axones a los núcleos basales—. La enfermedad de Parkinson afecta aproximadamente al 1 % de las personas de más de 60 años de edad. Los primeros síntomas de esta enfermedad son rigidez muscular, lentitud de movimientos, temblor en estado de reposo e inestabilidad postural. Por ejemplo, una vez que un paciente con enfermedad de Parkinson se ha sentado, tiene dificultades para levantarse; y una vez que ha empezado a andar, tiene dificultades para pararse. Así pues, un paciente con enfermedad de Parkinson no puede moverse con facilidad de un lado a otro de una habitación. El movimiento de alcanzar un objeto puede ser preciso, pero habitualmente comienza con un considerable retraso. La escritura es lenta y laboriosa, y se va haciendo cada vez más pequeña a medida que progresa. Los movimientos de control de la postura están afectados. Cuando se empuja a una persona normal mientras está de pie, esta se moverá rápidamente para recuperar el equilibrio —por ejemplo, dando un paso en la dirección de la inminente caída, o sujetándose con las manos a un mueble—. Sin embargo, una persona con enfermedad de Parkinson fallará en el intento y, sencillamente, se caerá. Una persona con este trastorno es incapaz incluso de extender los brazos para frenar la caída. Como se expuso en el Capítulo 8, el déficit motor de los pacientes con enfermedad de Parkinson puede describirse como deficiencia de las respuestas automáticas y habituales causada por la alteración de los ganglios basales.

La enfermedad de Parkinson también provoca temblores en estado de reposo —movimientos vibratorios de brazos y manos que disminuyen algo cuando el sujeto realiza movimientos dirigidos a conseguir un fin—. El temblor se acompaña de rigidez: las articulaciones parecen agarrotadas. No obstante, el temblor y la rigidez no son la causa de la lentitud de movimientos. De hecho, algunos de estos pacientes presentan una marcada lentitud de movimientos, pero poco o ningún temblor.

El examen del cerebro de pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson revela, por supuesto, la casi total desaparición de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, y en muchas de las neuronas dopaminérgicas supervivientes se observan **cuerpos de Lewy,** estructuras circulares anómalas que se encuentran dentro del citoplasma. Los cuerpos de Lewy tienen un núcleo proteico denso, rodeado por una aureola de fibras que irradian de él (Forno, 1996) (véase la ***Figura 15.15***). Aunque la mayoría de los casos de la enfermedad de Parkinson al parecer no son de origen genético, los investigadores han descubierto que una mutación de un determinado gen, localizado en el cromosoma 4, llega a ocasionar este trastorno (Polymeropoulos y cols., 1996). Dicho gen produce una proteína conocida como **α-sinucleína,** la cual se encuentra normalmente en los terminales presinápticos y al parecer está implicada en la transmisión sináptica de las neuronas dopaminérgicas (Moore y cols., 2005). La mutación da lugar a lo que se conoce como **ganancia tóxica de función,** ya que produce una proteína cuyos efectos son tóxicos para la célula. Las mutaciones que causan una ganancia tóxica de función normalmente son dominantes, puesto que la sustancia tóxica se produce si uno o los dos miembros del par de cromosomas contienen el gen mutado. La α-sinucleína anómala se desnaturaliza y forma conglomerados, especialmente en las neuronas dopaminérgicas (Goedert, 2001). El núcleo denso de los cuerpos de Lewy está formado principalmente por estos conglomerados, junto con neurofilamentos y proteínas de vesículas sinápticas.

▷ **caspasa** Enzima «agresora» que interviene en la apoptosis o muerte celular programada.
▷ **cuerpos de Lewy** Estructuras circulares anómalas con núcleo denso formado por proteína a-sinucleína. Se encuentra en el citoplasma de las neuronas nigroestriadas en pacientes con enfermedad de Parkinson.
▷ **α-sinucleína** Proteína que se halla habitualmente en la membrana presináptica, donde al parecer participa en la plasticidad sináptica. Una acumulación anormal es la causa de la degeneración neural que ocurre en la enfermedad de Parkinson.
▷ **ganancia tóxica de función** Se dice de un trastorno genético causado por una mutación dominante que implica un gen defectuoso que produce una proteína con efectos tóxicos.

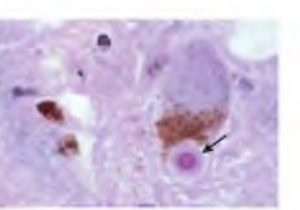


FIGURA 15.15 Cuerpos de Lewy
Microfotografía de la sustancia negra de un paciente con enfermedad de Parkinson en la que puede verse un cuerpo de Lewy.
(Fotografía por cortesía del Dr. Don Born, University of Washington.)

booksmedicos.org

Otra forma hereditaria de la enfermedad de Parkinson se debe a la mutación de un gen del cromosoma 6 que produce un gen al que se ha llamado **parkin** (Kitada y cols., 1998). Esta mutación causa una **pérdida de función,** lo que la convierte en un trastorno recesivo. Si una persona es portadora de un gen *parkin* mutado en un solo cromosoma, el alelo normal del otro cromosoma puede producir una cantidad suficiente de *parkin* normal para el correcto funcionamiento celular, y dicha persona no desarrollará la enfermedad de Parkinson. El *parkin* normal interviene en el transporte de las proteínas defectuosas o mal plegadas a los **proteosomas** —pequeños orgánulos cuya función es destruir estas proteínas— (Moore y cols., 2005). Esta mutación permite que se acumulen altos niveles de proteínas defectuosas en las neuronas dopaminérgicas y, por último, las dañen. En la Figura 15.16 se ilustra la función del *parkin* en la acción de los proteosomas. El *parkin* ayuda a etiquetar las proteínas anómalas o mal plegadas con numerosas moléculas de **ubicuitina,** una pequeña proteína globular compacta. La «ubicuitinación» (como se ha llamado a este proceso) marca las proteínas anómalas que han de ser destruidas por los proteosomas, los cuales las descomponen en sus aminoácidos constituyentes. El *parkin* defectuoso no logra ubicuitinar las proteínas anómalas, y estas se acumulan en la célula hasta que, finalmente, la destruyen. Por algún motivo, las neuronas dopaminérgicas son especialmente sensibles a esta acumulación (véase la ***Figura 15.16***).

La inmensa mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson (aproximadamente el 95 %) son esporádicos, esto es, se manifiestan en personas sin antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson. ¿Qué es, entonces, lo que desencadena la acumulación de α-sinucleína y la destrucción de las neuronas dopaminérgicas? Las investigaciones sugieren que la causa de la enfermedad de Parkinson pueden ser toxinas ambientales, un metabolismo deficiente o trastornos infecciosos desconocidos. Por ejemplo, los insecticidas rotenona y paraquat pueden provocar la enfermedad de Parkinson y, posiblemente, lo mismo suceda con otras toxinas no identificadas. Todas estas sustancias químicas inhiben las funciones mitocondriales, lo que conduce a la acumulación de α-sinucleína mal plegada, especialmente en las neuronas dopaminérgicas. Estas proteínas acumuladas llegan a destruir las células (Dawson y Dawson, 2003).

El encéfalo contiene dos sistemas principales de neuronas dopaminérgicas, el sistema nigroestriado (cuya lesión causa la enfermedad de Parkinson) y el mesolímbico/mesocortical, formado por neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que inervan el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal. La enfermedad de Parkinson solo daña el sistema nigroestriado, de modo que debe haber una diferencia importante entre las neuronas dopaminérgicas de estos dos sistemas. Mosharov y cols. (2009) indican que la diferencia clave es que los

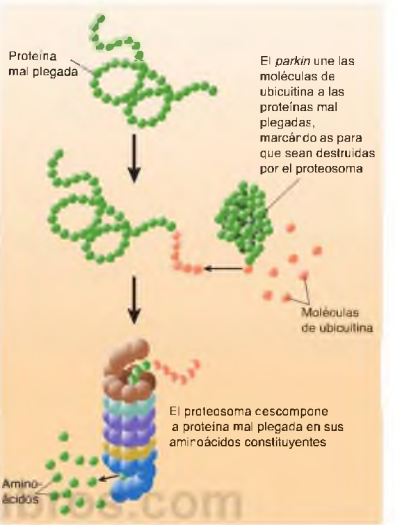


FIGURA 15.16 Función del parkin en la enfermedad de Parkinson

El *parkin* está implicado en la destrucción de las proteínas anómalas por el sistema ubicuitina-proteosoma. Si el *parkin* es defectuoso debido a una mutación, las proteínas anómalas o mal plegadas no pueden destruirse, de modo que se acumulan en la célula. Si la α-sinucleína es defectuosa debido a una mutación, el *parkin* no puede etiquetarla con ubicuitina y se acumula en la célula.

canales de calcio participan en la regulación de la actividad espontánea de las células dopaminérgicas en el sistema nigroestriado, mientras que son canales de sodio los que regulan la actividad neuronal en el sistema mesolímbico/mesocortical. La investigación con modelos de

parkin Proteína que interviene en el transporte de proteínas defectuosas o mal plegadas (con plegamiento erróneo) a los proteosomas. La mutación del gen *parkin* es la causa de la forma familiar de la enfermedad de Parkinson.

pérdida de función Se dice de un trastorno genético provocado por un gen recesivo que no logra producir una proteína necesaria para la salud.

proteosoma Orgánulo cuya función es destruir las proteínas defectuosas o degradadas en el interior de la célula.

ubicuitina Proteína que se liga a proteínas con plegamiento erróneo, o mal plegadas, y así las etiqueta para que las destruyan los proteosomas.

booksmedicos.org

enfermedad de Parkinson en roedores apunta a que la presencia de α-sinucleína, el aumento de los iones calcio intracelulares, y una mayor concentración intracelular de dopamina se unen para matar estas células. Interferir con cualquiera de estos tres factores previene la lesión celular. Como las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico/mesocortical no contienen una concentración elevada de iones calcio, quedan indemnes.

Como se vio en el Capítulo 4, el tratamiento habitual de la enfermedad de Parkinson es administrar L-DOPA (levodopa), el precursor de la dopamina. Un aumento de la cantidad de L-DOPA en el cerebro hace que las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas que conserva un paciente con enfermedad de Parkinson produzcan y liberen más dopamina y, durante un tiempo, se alivien los síntomas de la enfermedad. Pero esta compensación no dura indefinidamente. Con el tiempo, la cantidad de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas desciende a un nivel tan bajo que los síntomas empeoran. Y la L-DOPA activa neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico/mesocortical, produciendo efectos secundarios, como delirios y alucinaciones.

Otro fármaco, el *deprenilo*, se prescribe con frecuencia a los pacientes de Parkinson, habitualmente junto con L-DOPA. Como se expuso en el Capítulo 4, varias personas presentaron síntomas de la enfermedad de Parkinson después de tomar una droga ilícita contaminada con MPTP, y estudios posteriores, realizados con animales de laboratorio, revelaron que los efectos tóxicos de esta droga se podían prevenir administrando deprenilo, un fármaco que inhibe la actividad de la enzima MAO-B. La razón inicial de administrar selegilina a los pacientes con enfermedad de Parkinson era que podría evitar que toxinas desconocidas dañaran más aún a las neuronas dopaminérgicas. Muchos estudios (p. ej., Mizuno y cols., 2010; Zhao y cols., 2011) confirman que la administración de selegilina ralentiza la progresión de la enfermedad de Parkinson, especialmente si el tratamiento comienza poco después del inicio del trastorno. Sin embargo, los beneficios de la selegilina y otros inhibidores de la MAO-B parecen consistir en una reducción de los síntomas. Estos fármacos no demoran la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (Williams, 2010).

¿Cuáles son los efectos de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el normal funcionamiento del cerebro? Los estudios de neuroimagen funcional han revelado que la *acinesia* (dificultad para iniciar los movimientos) se asocia con un descenso de actividad en el área motora suplementaria, y los temblores, con anomalías de un sistema neural que incluye la protuberancia, el mesencéfalo, el cerebelo y el tálamo (Buhmann y cols., 2003; Grafton, 2004).

Los neurocirujanos han puesto a punto tres procedimientos estereotáxicos destinados a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson que ya no responden al tratamiento con L-DOPA. El primero de ellos, trasplantes de tejido embrionario, pretende restablecer la secreción de dopamina en el neoestriado. El tejido se obtiene de la sustancia negra de fetos humanos malogrados y se implanta en el núcleo caudado y el putamen mediante una cánula guiada estereotáxicamente. Como vimos en el Capítulo 5, las imágenes de TEP han puesto de manifiesto que las células embrionarias dopaminérgicas pueden desarrollarse en su nuevo anfitrión y segregar dopamina, reduciendo los síntomas del paciente (al menos, inicialmente).

En un estudio de 32 pacientes con trasplantes de tejido embrionario, Freed (2002) encontró que aquellos cuyos síntomas habían respondido previamente a la L-DOPA tenían más posibilidades de beneficiarse de la cirugía. Es posible que estos pacientes tuvieran en los núcleos basales una cantidad suficiente de neuronas con receptores que pudieran ser estimulados por la dopamina segregada, ya sea gracias a la medicación o al tejido trasplantado. Desafortunadamente, muchos pacientes con trasplante manifestaron más tarde *discinesias* graves y persistentes —movimientos involuntarios molestos y a menudo dolorosos—. En consecuencia, los trasplantes de células dopaminérgicas fetales ya no se recomiendan (Olanow y cols., 2003).

Los estudios posteriores acerca de la evolución de los trasplantes fetales han mostrado que, aunque las células trasplantadas sobreviven y forman conexiones con otras neuronas del tejido receptor, estas células desarrollan, con el tiempo, depósitos de α-sinucleína. Los estudios en modelos animales de enfermedad de Parkinson muestran que la α-sinucleína mal plegada se transfiere desde las propias neuronas del receptor a las neuronas injertadas (Kordower y cols., 2011). Como señalan muchos investigadores, las proteínas mal plegadas responsables de varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson, pueden pasar de una célula a otra del encéfalo, donde inducen más plegamientos incorrectos de las proteínas, igual que los priones (Lee y cols., 2011). Al parecer, la adición de células sanas a los núcleos basales de pacientes con enfermedad de Parkinson fracasará en último término, a no ser que encontremos el modo de detener el proceso cuyo resultado es el depósito de α-sinucleína mal plegada.

Otro procedimiento tiene una larga historia, pero ha sido hace relativamente poco tiempo cuando los avances tecnológicos en métodos de neuroimagen y técnicas electrofisiológicas han aumentado su popularidad. El principal *output* de los núcleos basales surge de la **división interna del globo pálido (GP_i).** (El núcleo caudado,

división interna del globo pálido (GP_i) División del globo pálido que proporciona input inhibidor a la corteza motora a través de tálamo. Algunas veces se lesiona mediante cirugía estereotáxica para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson

booksmedicos.org

el putamen y el globo pálido son los tres componentes principales de los núcleos basales.) Estas eferencias, que se dirigen directamente hacia la corteza cerebral a través del núcleo subtalámico (NST), son inhibidoras. Además, un descenso de actividad del *input* dopaminérgico al núcleo caudado y al putamen produce un *aumento* de actividad de la GP_i. Por lo tanto, sería de esperar que la lesión de la GP_i mejorase los síntomas de la enfermedad de Parkinson (véase la ***Figura 15.17***).

En los años cincuenta, Leksell y sus colaboradores practicaron palidotomías (destrucción quirúrgica de la división interna del globo pálido) en pacientes con enfermedad de Parkinson grave (Svennilson y cols., 1960; Laitinen, Bergenheim y Hariz, 1992). La intervención frecuentemente reducía la rigidez y aumentaba la capacidad de los pacientes para moverse. Desafortunadamente, a veces provocaba un empeoramiento de los síntomas y en algunos casos producía ceguera parcial (el tracto óptico se localiza cerca de la GP_i).

Al establecerse el tratamiento con L-DOPA a finales de los años sesenta, se abandonó la práctica de palidotomías, pero con el tiempo se hizo evidente que la L-DOPA era eficaz durante un periodo limitado y que los síntomas de la enfermedad finalmente reaparecían. Por esta razón, en la década de los noventa, los neurocirujanos comenzaron de nuevo a experimentar con palidotomías, primero en animales de laboratorio y luego en seres humanos (Graybiel, 1996; Lai y cols., 2000). Esta

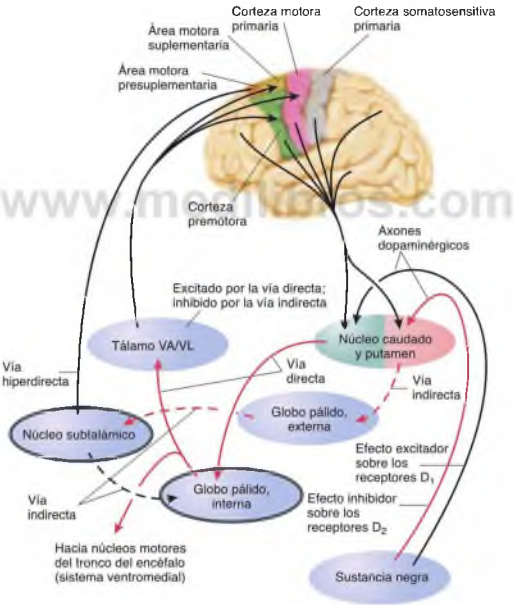


Figura 15.17 Conexiones de los núcleos basales

Principales conexiones de los núcleos basales y estructuras asociadas. Las conexiones excitadoras se representan con líneas negras; las inhibidoras, con líneas rojas. Para simplificar, se han omitido muchas conexiones, como las aferencias a la sustancia negra. Se resaltan en gris dos regiones que han sido el objetivo de la cirugía estereotáxica en la enfermedad de Parkinson (la división interna del globo pálido y el núcleo subtalámico). La lesión de estas regiones reduce el *input* inhibidor al tálamo y facilita el movimiento. La estimulación cerebral profunda de estas regiones produce efectos similares.

booksmedicos.org

vez utilizaron imágenes de RM para localizar la GP_i y luego insertaron un electrodo en la región elegida como objetivo. El cirujano aplicaba entonces una corriente de radiofrecuencias para excitar y destruir el tejido cerebral. Los resultados de este procedimiento han sido tan prometedores, que varios equipos de neurólogos han comenzado a apoyarlo como tratamiento preferente de pacientes relativamente jóvenes cuyos síntomas ya no responden a la L-DOPA.

Los neurocirujanos también han elegido como objetivo de actuación el NST en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, especialmente en los que presentan temblores discapacitantes. Como se representa en la Figura 15.17, el núcleo subtalámico ejerce un efecto excitador sobre la GP_i; por lo tanto, el daño del núcleo subtalámico disminuye la actividad de dicha región y suprime parte de la inhibición sobre el *output* motor (véase de nuevo la ***Figura 15.17***). Esta intervención hace que la actividad motora, reducida, vuelva a la normalidad (Guridi y Obeso, 2001).

Recordará del Capítulo 5 que los investigadores han desarrollado métodos optogenéticos que les permiten estimular o inhibir tipos concretos de neuronas en localizaciones específicas del encéfalo. Kravitz y cols. (2010) emplearon un virus creado por ingeniería genética para insertar proteínas sensibles a la luz en las neuronas del estriado que reciben aferencias de axones procedentes de las neuronas dopaminérgicas situadas en la sustancia negra. Usaron dos técnicas diferentes que les permitieron estimular neuronas con receptores dopaminérgicos D_1 (pertenecientes a la vía directa del circuito corticobasal) o bien con receptores D_2 (de la vía indirecta). Como muestra la Figura 15.17, la activación de la vía directa inhibe la GP_i, y la activación de la vía indirecta excita la GP_i (observe de nuevo la ***Figura 15.17***). Descubrieron que la activación de la vía indirecta, que excita la GP_i, hacía que los ratones mostraran los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. También activaron la vía directa en ratones con lesiones del sistema nigroestriado, que presentaban síntomas parkinsonianos. Al estimular esta vía, que inhibe la GP_i, los síntomas desaparecían. Este experimento demuestra de un modo fehaciente y elegante que, al menos en este modelo en ratones, los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson están producidos por un desplazamiento del equilibrio a favor de la vía indirecta. Estos hallazgos explican por qué las lesiones quirúrgicas de la GP_i mejoran los síntomas.

El tercer procedimiento estereotáxico orientado a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson consiste en implantar electrodos en el NST o en la GP_i, uniéndolos a un dispositivo que permite al paciente estimular eléctricamente su cerebro a través de los electrodos (véase la ***Figura 15.18***). Según algunos estudios, la **estimulación cerebral profunda (ECP)** del núcleo subtalámico es tan eficaz como el método de lesión cerebral

FIGURA 15.18 Estimulación cerebral profunda
Se implantan los electrodos en el cerebro del paciente y se deslizan los cables bajo la piel hasta los dispositivos implantados cerca de la clavícula.
(Imagen utilizada con autorización de Medtronic, Inc.)

para suprimir los temblores y tiene escasos efectos secundarios adversos (Esselink y cols., 2009). Además, un estudio de seguimiento de 3 años de duración no encontró signos de deterioro cognitivo en pacientes a quienes se les habían implantado electrodos para estimulación cerebral profunda (Funkiewiez y cols., 2004). Curiosamente, la ECP solo trata los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, no los cognitivos y afectivos como demencia y depresión.

El hecho de que las lesiones y la estimulación alivien el temblor indica que la estimulación cerebral profunda ejerce un efecto inhibidor sobre las neuronas del NST, pero un estudio optogenético realizado por Gradinaru y cols. (2009) apunta a que los efectos de la ECP son más complejos. Gradinaru y sus colaboradores produjeron síntomas motores unilaterales de

▷ **estimulación cerebral profunda (ECP)** Técnica quirúrgica que consiste en la implantación de electrodos en una región específica del encéfalo y su unión a un dispositivo que permite la estimulación eléctrica de la región a través de los electrodos.

booksmedicos.org

la enfermedad de Parkinson en ratones lesionando el sistema dopaminérgico nigroestriado del lado derecho del encéfalo. Insertaron proteínas inhibidoras sensibles a la luz en el núcleo subtalámico derecho, y encontraron que la inhibición de las neuronas de este núcleo no tenía ningún efecto sobre los síntomas motores, lo que indica que la ECP no ejerce sus efectos beneficiosos simplemente por la inhibición de las neuronas del NST. Posteriormente, insertaron proteínas excitadoras sensibles a la luz en el NST derecho, y descubrieron que la excitación de las neuronas de este núcleo no afectaba a los síntomas motores, de modo que la ECP tampoco reduce los síntomas motores parkinsonianos mediante la excitación del NST. Después, los investigadores insertaron proteínas excitadoras sensibles a la luz en los axones de las neuronas que llegan al NST. Esta vez, la excitación de estos axones *sí* suprimía los síntomas motores del Parkinson. Estos resultados indican que la ECP ejerce sus efectos terapéuticos no por la simple excitación o inhibición de las neuronas del NST, sino que sin duda causa modificaciones más complejas en la descarga de neuronas específicas del NST activando los axones que llegan a esta estructura.

Los investigadores han intentado desarrollar terapias génicas para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Kaplitt y cols. (2007) introdujeron un virus modificado genéticamente en el núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad de Parkinson, virus que liberaba el gen de la GAD, enzima responsable de la biosíntesis del principal neurotransmisor inhibidor, el GABA. La producción de GAD hizo que parte de las neuronas excitadoras, productoras de glutamato, del núcleo subtalámico se convirtieran en neuronas inhibidoras productoras de GABA. Como resultado, disminuyó la actividad de la GP_i, aumentó la actividad del área motora suplementaria y mejoraron los síntomas de los pacientes. Un estudio clínico doble ciego de mayor tamaño confirmó la eficacia y seguridad de esta técnica (LeWitt y cols., 2011) (véase la ***Figura 15.19***).

Enfermedad de Huntington

Otra enfermedad de los núcleos basales, la **enfermedad de Huntington (EH),** se debe a la degeneración del núcleo caudado y el putamen. Mientras que la enfermedad de Parkinson produce carencia de movimientos, la enfermedad de Huntington provoca movimientos incontrolables, especialmente sacudidas musculares de las extremidades. Los movimientos de la enfermedad de Huntington se parecen a fragmentos de movimientos dirigidos a un fin, pero ocurren de forma involuntaria. Esta es una enfermedad progresiva, incluye alteraciones cognitivas y emocionales, y acaba por causar la muerte, por lo general entre los 10-15 años después del comienzo de los síntomas.

Los síntomas de la enfermedad de Huntington suelen manifestarse en torno a los 30 o 40 años de edad, pero a veces aparecen al comienzo de la década de los 20 años. Los primeros signos de degeneración neural se observan en el putamen, en un grupo específico

enfermedad de Huntington (EH) Trastorno hereditario que provoca la degeneración de los núcleos basales. Se caracteriza por movimientos espasmódicos incontrolables cada vez más graves, movimientos de torsión, demencia y, finalmente, muerte.

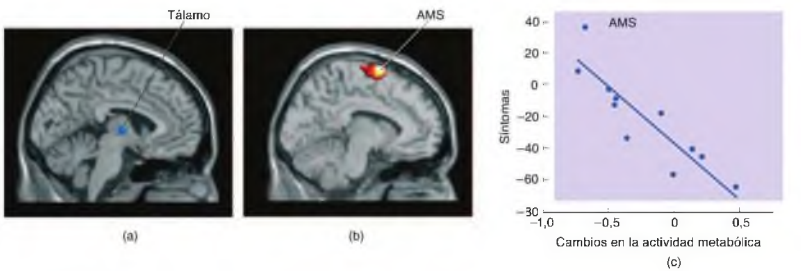


FIGURA 15.19 Tratamiento genético de la enfermedad de Parkinson

Se inyectó en las células del núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad de Parkinson el gen del GAD, la enzima responsable de la biosíntesis del GABA, mediante un virus modificado genéticamente. Las imágenes de RM funcional muestran: (a) descenso de la activación del núcleo subtalámico, y (b) aumento de la activación del área motora suplementaria. (c) Re ación entre cambios de activación del área motora suplementaria y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

(Tomado de Kaplitt, M. G., Feigin, A., Tang, C., et al. *Lancet*, 2007, 369, 2097-2105. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

de neuronas inhibidoras: las neuronas espinosas de tamaño medio gabaérgicas. El daño de estas neuronas suprime algún tipo de control inhibidor que ejercen sobre las áreas premotora y motora suplementaria de la corteza frontal, y la pérdida de dicho control desemboca en movimientos involuntarios. Conforme progresa la enfermedad, la degeneración neural se observa en otras muchas regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral.

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario provocado por un gen dominante en el cromosoma 4. De hecho, este gen se ha localizado y su anomalía se ha descrito como una repetición de la secuencia de bases que codifican el aminoácido glutamina (Collaborative Research Group, 1993). Esta secuencia repetida hace que el producto del gen —una proteína denominada **huntingtina (Htt)**— contenga una prolongada cadena de glutamina. La Htt anómala se desnaturaliza y forma conglomerados que se acumulan en el núcleo. Se ha observado que los pacientes cuyos síntomas comenzaron a una edad más temprana presentan cadenas de glutamina más largas, lo cual indica que este fragmento anómalo de la molécula de huntingtina es la causa de la enfermedad. Estos datos sugieren que la mutación causa la enfermedad mediante una ganancia tóxica de función —en otras palabras, que la Htt anómala es perjudicial—. De hecho, la causa de la muerte neuronal en la enfermedad de Huntington es la apoptosis (el «suicidio» celular). Li y cols. (2000) encontraron que los ratones EH vivían más tiempo si se les administraba un inhibidor de la caspasa, lo cual suprime la apoptosis. La Htt anómala puede desencadenar la apoptosis al alterar la función del sistema ubicuitina-proteosomas, que activa la caspasa, una de las enzimas implicadas en la apoptosis (Hague, Klaffke y Bandmann, 2005).

La Htt normal se encuentra en las células de todo el cuerpo, pero alcanza un nivel especialmente alto en las neuronas y en las células de los testículos. Está en el citoplasma, asociada con microtúbulos, membranas de vesículas y proteínas sinápticas, lo que indica que participa en el transporte de vesículas, la liberación del neurotransmisor y el reciclaje de las membranas vesiculares (Levine, Capeda y André, 2010). Las mutaciones dirigidas contra el gen de la Htt son letales; causan la muerte del feto en las primeras fases del desarrollo (Nasir y cols., 1995), de modo que la proteína huntingtina es esencial para el desarrollo.

Los investigadores han examinado el papel que juegan las acumulaciones de Htt mal plegada en el núcleo (denominadas *cuerpos de inclusión*) en la evolución de la enfermedad. Estas inclusiones podrían causar degeneración neural, podrían tener un papel de protección o podrían no tener papel alguno. Un estudio de Arrasate y sus colaboradores (Arrasate y cols., 2004; Miller y cols., 2010) indica claramente que en verdad los cuerpos de inclusión protegen a las neuronas. Los investigadores prepararon cultivos de tejido de neuronas estriadas de rata que infectaron con genes que expresaban fragmentos de Htt anómala. Algunas de las neuronas que produjo la Htt mutante formaron cuerpos de inclusión y otras no. Los investigadores utilizaron un microscopio robot para observar lo que sucedía en las células durante un periodo de casi 10 días, y encontraron que los cuerpos de inclusión parecían tener una función protectora. Así, las neuronas que incluían cuerpos de inclusión tenían un nivel más bajo de Htt mutante en cualquier lugar de la célula y sobrevivían más tiempo que las neuronas que no los incluían (véase la ***Figura 15.20***).

En la actualidad no existe tratamiento para la enfermedad de Huntington. Sin embargo, Southwell, Ko y Patterson (2009) prepararon un tipo especial de anticuerpo que actúa en el medio intracelular (un *intracuerpo*), denominado Happ1. Este anticuerpo se dirige específicamente a una porción de la proteína huntingtina. Las pruebas con cinco modelos experimentales distintos de la enfermedad de Huntington en ratones

huntingtina (Htt) Proteína que puede servir para facilitar la producción y el transporte de un factor neurotrófico cerebral. La alteración de la huntingtina causa la enfermedad de Huntington.

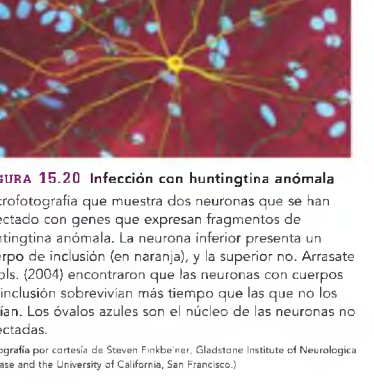


FIGURA 15.20 Infección con huntingtina anómala
Microfotografía que muestra dos neuronas que se han infectado con genes que expresan fragmentos de huntingtina anómala. La neurona inferior presenta un cuerpo de inclusión (en naranja), y la superior no. Arrasate y cols. (2004) encontraron que las neuronas con cuerpos de inclusión sobrevivían más tiempo que las que no los tenían. Los óvalos azules son el núcleo de las neuronas no infectadas.
(Fotografía por cortesía de Steven Finkbeiner, Gladstone Institute of Neurological Disease and the University of California, San Francisco.)

booksmedicos.org

descubrieron que la inserción del gen de Happ1 en los encéfalos de los animales suprime la producción de Htt mutada y mejora los síntomas de la enfermedad en el animal. Otra estrategia, puesta en práctica por DiFiglia y su equipo (DiFiglia y cols., 2007; Pfister y cols., 2009), consiste en la inyección de ARN de interferencia pequeño (ARN-Si) (*small interfering RNA; si*RNA) en el estriado que bloqueó la transcripción de los genes de Htt —y, por lo tanto, la producción de Htt mutante— en dicha región. El tratamiento disminuyó el tamaño de los cuerpos de inclusión en las neuronas estriadas, prolongó la vida de esas neuronas y redujo los síntomas motores de los animales.

Enfermedad de Alzheimer

Varios trastornos neurológicos desembocan en **demencia,** un deterioro de las capacidades intelectuales consecuente a un trastorno cerebral orgánico. Una forma frecuente de demencia es la llamada **enfermedad de Alzheimer,** que ocurre aproximadamente en un 10 % de la población de edad superior a los 65 años y en casi un 50 % de las personas de más de 85 años. Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y otras funciones mentales. Al principio, el paciente puede tener dificultades para recordar citas y algunas veces no logra recordar una palabra o el nombre de una persona. A medida que pasa el tiempo presenta mayor grado de confusión y mayor grado de dificultad en tareas como hacer un balance de cuentas. Los problemas de memoria afectan principalmente a los acontecimientos recientes, y en esto se parece a la amnesia anterógrada del síndrome de Korsakoff. Si una persona con enfermedad de Alzheimer sale sola a la calle, probablemente se perderá. En las fases finales de la enfermedad permanecen postrados, después se quedan completamente indefensos y finalmente fallecen (Terry y Davies, 1980).

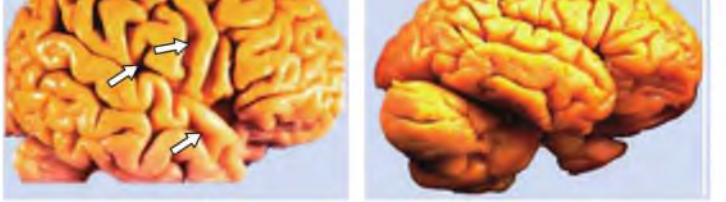
La enfermedad de Alzheimer produce una grave degeneración del hipocampo, la corteza entorrinal, la neocorteza (especialmente, la corteza de asociación de los lóbulos frontal y temporal), el núcleo basal, el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe. En la Figura 15.21 se presentan fotografías del cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer y de un cerebro normal. Se puede ver que los surcos son mucho más anchos en el cerebro del paciente, especialmente en los lóbulos frontal y temporal, lo que indica una pérdida sustancial de tejido cortical (véase la ***Figura 15.21***).

Antes se mencionó que en el cerebro de los pacientes con síndrome de Down suelen desarrollarse estructuras anómalas que también se observan en pacientes con enfermedad de Alzheimer: las *placas amiláceas* y los *ovillos neurofibrilares*. Las **placas amiláceas** (o amiloides) son depósitos extracelulares formados por un núcleo

▷ **demencia** Pérdida de capacidades cognitivas como memoria, percepción, capacidad verbal y razonamiento. Causas frecuentes son los accidentes cerebrovasculares múltiples y la enfermedad de Alzheimer.

enfermedad de Alzheimer Trastorno cerebral degenerativo de origen desconocido. Produce pérdida de memoria progresiva, alteraciones motoras y, finalmente, la muerte.

placa amilácea Depósito extracelular que contiene un núcleo denso de proteína b-amilácea rodeado de axones y dendritas en degeneración, así como microgliocitos activados y astrocitos reactivos.



(a) (b)

FIGURA 15.21 Enfermedad de Alzheimer

(a) Fotografía que muestra una vista lateral del lado derecho del cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer. (El plano rostral se sitúa hacia la derecha; el dorsal hacia arriba.) Obsérvese que los surcos del lóbulo temporal y parietal son muy anchos, lo que indica degeneración de la neocorteza (*flechas*). (b) Esta fotografía muestra una vista lateral del lado derecho de un cerebro normal.

(Fotografía del cerebro teñido por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon; fotografía del cerebro normal © Dan McCoy/Rainbow.)

booksmedicos.org

denso de una proteína conocida como **β-amilácea,** rodeado de axones y dendritas en proceso de degeneración, junto con microgliocitos activados y astrocitos reactivos, células que están implicadas en la destrucción de las células dañadas. Finalmente, los neurogliocitos fagocíticos destruyen los axones y las dendritas degenerados, dejando tan solo un núcleo β-amiláceo (denominado habitualmente Aβ).

Los **ovillos neurofibrilares** constan de neuronas en proceso de extinción que contienen acumulaciones intracelulares de filamentos entrelazados de **proteína *tau*** hiperfosforilada. La proteína *tau* normal es un componente de los microtúbulos, que proporcionan el mecanismo de transporte de la célula. Durante la evolución de la enfermedad de Alzheimer, se adhiere a las hebras de la proteína *tau* una cantidad excesiva de iones fosfato, cambiando así su estructura molecular. Estos filamentos anómalos se observan en el soma y en las dendritas proximales de las células piramidales de la corteza cerebral. Alteran el transporte de sustancias en el interior de la célula, de modo que esta muere, dejando tras de sí un ovillo de filamentos de proteínas (véase la ***Figura 15.22***).

La formación de las placas amiláceas se debe a la producción de una forma defectuosa de Aβ. La producción de Aβ sigue varias etapas. En primer lugar, un gen codifica la producción de la **proteína precursora β-amilácea (PPA),** una cadena de aproximadamente 700 aminoácidos. Después, la PPA es escindida en dos partes por enzimas llamadas **secretasas** para que se produzca Aβ. La primera, la β-secretasa, secciona la «cola» de una molécula de PPA. La segunda, la γ-secretasa, secciona la «cabeza». El resultado es una molécula de Aβ que contiene, o bien 40, o bien 42 aminoácidos (véase la ***Figura 15.23***).

El lugar donde la γ-secretasa secciona la molécula de PPA determina qué forma se produce. En un cerebro normal, el 90-95 % de las moléculas de Aβ son de la forma corta, y el otro 5-10 % son de la forma larga. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, la proporción de Aβ largo asciende tanto como al 40 % del total. Las altas concentraciones de la forma larga tienden a plegarse inadecuadamente y formar conglomerados, los cuales tienen efectos tóxicos en las células. (Como se expuso antes en este capítulo, los priones y las proteínas

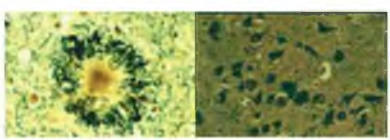


FIGURA 15.22 Características microscópicas de la enfermedad de Alzheimer

Microfotografías de pacientes con enfermedad de Alzheimer fallecidos que muestran (a) una placa amilácea, que contiene proteína β-amilácea, y (b) ovillos neurofibrilares.

(Fotografías por cortesía de D. J. Selkoe, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

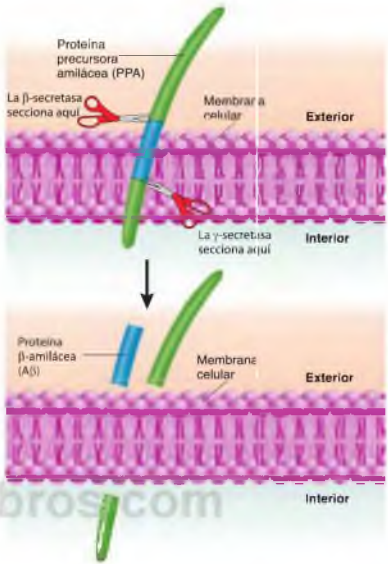


FIGURA 15.23 Proteína β-amilácea

En el esquema se representa la producción de proteína β-amilácea (Aβ) a partir de la proteína precursora amilácea.

▷ **β amilácea (Aβ)** Proteína que se encuentra en una cantidad excesiva en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
▷ **ovillo neurofibrilar** Neurona en proceso de extinción que contiene acumulaciones intracelulares de filamentos de proteína tau anormalmente fosforilados que anteriormente sirvieron como esqueleto interno de la célula.
▷ **proteína tau** Proteína que normalmente es un componente de los microtúbulos, los cuales proporcionan el mecanismo de transporte y el citoesqueleto de la célula.
▷ **proteína precursora β amilácea (PPA)** Proteína producida y segregada por las células que actúa como precursor de la síntesis de la proteína β-amilácea.
▷ **secretasas** Tipo de enzimas que escinden la proteína precursora de la β-amilácea en fragmentos más pequeños, incluyendo la β-amilácea.

booksmedicos.org

de α-sinucleína plegados erróneamente, o mal plegados, forman conglomerados que causan degeneración cerebral.) Las cantidades pequeñas de Aβ largo pueden eliminarse fácilmente de la célula. Las moléculas son etiquetadas por la ubicuitina, que las marca para que sean destruidas, y son transportadas a los proteosomas, donde resultan inofensivas. Sin embargo, este sistema no puede mantenerse con niveles anormalmente altos de producción de Aβ largo.

Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal son unas de las primeras células afectadas por la enfermedad de Alzheimer. El Aβ actúa como ligando del receptor *neurotrófico p75*, un receptor que normalmente responde a las señales de estrés y estimula la apoptosis (Sotthibundhu y cols., 2008). Las neuronas de ACh del prosencéfalo basal contienen altos niveles de este receptor; así pues, una vez que el nivel de la forma larga del Aβ alcanza un valor suficientemente alto, estas neuronas comienzan a morir.

En la Figura 15.24 se muestra la acumulación anómala de Aβ en el cerebro de un paciente con la enfermedad de Alzheimer. Klunk y sus colaboradores (Klunk y cols., 2003; Mathis y cols., 2005) obtuvieron una sustancia química, *PiB*, que se une al Aβ y cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. Dieron al paciente y a un sujeto de control sano una inyección de una forma radioactiva de esta sustancia, y se les realizó una exploración cerebral con TEP. Se puede ver la acumulación de proteína en la corteza cerebral del paciente (véase la ***Figura 15.24***). La posibilidad de determinar el nivel de Aβ en el cerebro de los pacientes con Alzheimer permitirá a los investigadores evaluar la eficacia de posibles tratamientos de la enfermedad. Cuando se descubra tal tratamiento, poder identificar la acumulación de Aβ en una fase inicial de la evolución de la enfermedad permitirá comenzar el tratamiento de un paciente antes de que se haya producido una degeneración neural significativa —y el declive asociado de capacidades cognitivas—.

La investigación ha demostrado que al menos ciertas formas de la enfermedad de Alzheimer ocurren en una misma familia y, por lo tanto, parecen ser hereditarias. Puesto que en el cerebro de personas con síndrome de Down (causado por un cromosoma 21 supernumerario) también hay depósitos de Aβ, algunos investigadores han sugerido que el cromosoma 21 podría estar implicado en la producción de esta proteína. De hecho, St. George-Hyslop y cols. (1987) encontraron que el cromosoma 21 *contiene* el gen que produce la PPA.

Desde el descubrimiento del gen de la PPA, varios estudios han encontrado mutaciones específicas de este gen que producen la forma familiar de la enfermedad de Alzheimer (Martínez y cols., 1993; Farlow y cols., 1994). Además, otros estudios han encontrado numerosas mutaciones de dos genes de **presenilina,** localizados

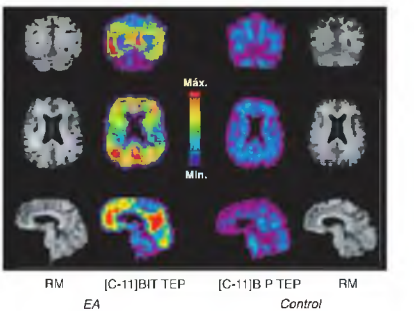


FIGURA 15.24 Detección de la proteína β-amilácea
La imagen de TEP revela la acumulación de proteína β-amilácea (Aβ) en el cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer. [C-11]BIP TEP = imagen TEP del cerebro tras inyección de un ligando radioactivo para Aβ; EA = enfermedad de Alzheimer; RM = imagen de resonancia magnética estructural.
(Por cortesía de William Klunk, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, PA.)

en los cromosomas 1 y 14, que también producen la enfermedad de Alzheimer. Tanto la PPA anómala como los genes de la presenilina hacen que se produzca la forma larga defectuosa de Aβ (Hardy, 1997). Las dos proteínas de la presenilina, PS1 y PS2, son subunidades de la γ-secretasa, que no es una enzima simple, sino que está formada por un gran complejo multiproteínico (De Strooper, 2003).

Otra causa genética de la enfermedad de Alzheimer es una mutación del gen de la **apolipoproteína E (ApoE),** una glucoproteína que transporta el colesterol en la sangre y que también interviene en la restauración celular. Un alelo del gen de la ApoE, conocido como E4, aumenta el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, al parecer interfiriendo la eliminación de la forma larga de Aβ del medio extracelular del cerebro (Roses, 1997; Bu, 2010). Sin embargo, se ha comprobado que el alelo ApoE puede prevenir la manifestación de la enfermedad de Alzheimer. (La forma más común de ApoE es el alelo E3.) El traumatismo

▷ **presenilina** Proteína producida por un gen defectuoso que hace que la proteína precursora de la β-amilácea se transforme en la forma corta anómala. Puede ser una de las causas de la enfermedad de Parkinson.
▷ **apolipoproteína E (ApoE)** Glucoproteína que transporta el colesterol en la sangre e interviene en la restauración celular. El alelo E4 del gen *ApoE* aumenta el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío.

booksmedicos.org

craneoencefálico es, asimismo, un importante factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando se examina el cerebro de personas que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (incluidos los ocurridos en competiciones deportivas), con frecuencia se observan placas amiláceas distribuidas por todo él. El riesgo de la enfermedad de Alzheimer tras un traumatismo craneoencefálico es especialmente alto en las personas que tienen el alelo ApoE4 (Bu, 2010). La obesidad, la hipertensión, los altos niveles de colesterol y la diabetes son asimismo factores de riesgo; y el riesgo de estos factores, también, se agrava cuando existe el alelo ApoE4 (Martins y cols., 2006).

Como se vio anteriormente, en el cerebro de los pacientes de Alzheimer se encuentran formas anómalas de dos tipos de protcínas: Aβ y *tau*. Parece ser que una cantidad excesiva de Aβ anómala, pero no así de proteína *tau*, es causa de la enfermedad. Las mutaciones del precursor de Aβ, la PPA, producen ambas formas de proteínas anómalas y ocasionan el desarrollo de placas amiláceas y ovillos neurofibrilares. Sin embargo, las mutaciones del gen de la proteína *tau* (que se encuentra en el cromosoma 17) tan solo producen ovillos neurofibrilares. El resultado de dichas mutaciones es un trastorno llamado **demencia frontotemporal** (también conocida como *enfermedad de Pick*), que causa degeneración de la corteza temporal y frontal y trastornos del lenguaje causados por lesiones del lóbulo temporal (Goate, 1998; Goedert y Spillantini, 2000).

Según parece, la causa de la degeneración neural es la cantidad excesiva de Aβ en el citoplasma de las células, y no la formación de placas amiláccas extracelulares (Bossy-Wetzel, Schwarzenbacher y Lipton, 2004). Los *oligómeros* intracelulares de Aβ (conglomerados de varias moléculas de Aβ) activan los microgliocitos, causando una respuesta inflamatoria que desencadena la liberación de *citocinas* tóxicas —sustancias químicas producidas por el sistema inmunitario que habitualmente destruyen las células infectadas—. Los *oligómeros* de Aβ también desencadenan una liberación excesiva de glutamato por parte de los neurogliocitos, lo que causa excitotoxicidad debido a la excesiva entrada de iones calcio a través de los receptores NMDA neurales. También originan disfunciones sinápticas y suprimen el establecimiento de la potenciación a largo plazo, quizás debido a que interfieren el transporte axónico y dendrítico.

Un estudio de Buckner y cols. (2005) sugiere que el aumento de Aβ —y la consecuente degeneración— se observa, en primer lugar, en las regiones cerebrales que tienen el nivel más alto de *actividad por defecto* —actividad que ocurre cuando una persona está descansando y no trabajando en una tarea o resolviendo un problema—. En la Figura 15.25 se representan vistas laterales y mediales de un cerebro humano en las que se indican las regiones de alta actividad por defecto, los

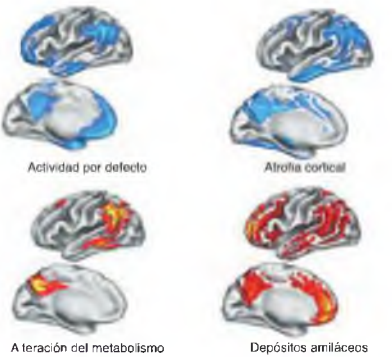


FIGURA 15.25 Actividad por defecto en el cerebro con Alzheimer

Imágenes que muestran la relación entre altos niveles de activ dad por defecto y depósitos amiláceos, atrofia y alteración del metabolismo en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

(Tomado de Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., et al. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7709-7717. Copyright 2005 by the Society for Neuroscience.)

depósitos de Aβ, la alteración del metabolismo y la atrofia cortical (véase la ***Figura 15.25***).

Aunque los estudios citados indican que la producción de Aβ anómala activada genéticamente juega un papel importante en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, el hecho es que la mayoría de los tipos de esta enfermedad son esporádicos, no hereditarios. Hasta ahora, el principal factor no genético conocido de riesgo de enfermedad de Alzheimer (aparte de la edad) es el traumatismo craneoencefálico. También se ha comprobado que otro factor, el nivel de educación, juega un papel importante. En el *Estudio de Ordenes Religiosas*, patrocinado por el U.S. National Institute on Aging, se evalúa el rendimiento cognitivo de clérigos católicos (sacerdotes, monjas y monjes) ancianos y se examina su cerebro después de su muerte. Un informe de Bennett y cols. (2003) señaló una relación positiva entre el aumento del número de años de enseñanza oficial y el rendimiento cognitivo, incluso en personas en cuyo cerebro había una concentración significativa de placas amiláceas. Por ejemplo, las personas que habían realizado estudios de posgrado tuvieron

demencia frontotemporal Mutación del para la proteína tau que causa degeneración de la corteza frontal y temporal y la subsiguiente demencia

booksmedicos.org

puntuaciones significativamente más altas en las pruebas cognitivas que las personas con la misma cantidad de placas amiláceas, pero con menor nivel de estudios. Así pues, la enseñanza oficial al parecer permite mantener un nivel más alto de rendimiento cognitivo incluso en caso de degeneración cerebral. El 90 % de las personas que están participando en el estudio realizaron algún tipo de estudios universitarios. Probablemente, si se estudiara a personas con un nivel de estudios mucho menor, se observaría una relación aún más fuerte entre nivel de educación y resistencia a la demencia. Por supuesto, es posible que variables tales como diferencias individuales en la capacidad cognitiva afecten la probabilidad de que una persona curse estudios superiores, y esas diferencias, por sí mismas, podrían jugar un papel importante. En cualquier caso, desarrollar una intensa actividad intelectual (y llevar un estilo de vida que favorezca un buen estado de salud general) es probablemente lo más importante que una persona puede hacer para evitar la demencia.

Billings y cols. (2007) llevaron a cabo un experimento con *ratones EA*, una cepa de ratones modificados genéticamente que porta un gen humano mutante de la PPA que conduce a la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Los investigadores empezaron a entrenar a los ratones en una edad temprana en la tarea del laberinto de agua, descrita en el Capítulo 13. Se entrenó a los ratones con intervalos de 3 meses entre la edad de 2 y 18 meses. El entrenamiento retrasó la acumulación de Aβ y condujo a un declive más lento del rendimiento de los animales. Los resultados de este estudio apoyan la conclusión de que la actividad intelectual (si se puede emplear este término con ratones) retrasa la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

Al igual que las encefalopatías espongiformes transmisibles causadas por proteínas priones mal plegadas, la Aβ mal plegada responsable de la enfermedad de Alzheimer también puede propagarse de célula a célula y de un animal a otro. Kane y cols. (2000) prepararon una suspensión diluida de tejido encefálico homogenizado obtenido de cadáveres de pacientes con enfermedad de Alzheimer, e inyectaron el líquido en encéfalos de ratones. Tres meses después, descubrieron un desarrollo profuso de placas amiloides y depósitos vasculares de Aβ. Y lo que resulta aún más inquietante, Eisele y cols. (2009) recubrieron cables de acero inoxidable con cantidades minúsculas de Aβ mal plegada y los implantaron en encéfalos de ratones. Esta técnica también indujo β-amiloidosis en los receptores, aunque los cables habían sido hervidos antes del implante. Como vimos, las proteínas priones conservan su potencial infectivo incluso después de ser calentadas hasta el punto de ebullición. Al parecer, la Aβ mal plegada mantiene la capacidad de servir de semilla inductora de plegamientos erróneos en el encéfalo del receptor. Por fortuna, Eisele y sus colaboradores encontraron que la esterilización con gas plasma de los cables sí anulaba la capacidad de la Aβ de desencadenar la producción de proteínas mal plegadas, de modo que es improbable que la enfermedad de Alzheimer pueda transmitirse por medio de instrumentos quirúrgicos.

En la actualidad, el único tratamiento farmacológico aprobado para la enfermedad de Alzheimer son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina) y un antagonista de los receptores NMDA (memantina). Dado que las neuronas colinérgicas figuran entre las primeras que resultan dañadas por la enfermedad de Alzheimer, y dado que estas neuronas participan en la activación cortical y en la memoria, se ha observado que los fármacos que inhiben la eliminación de la ACh y, por lo tanto, potencian su actividad proporcionan un moderado aumento de la capacidad cognitiva de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, estos fármacos no influyen sobre el proceso de degeneración neural y no prolongan la supervivencia de los pacientes. La memantina, un antagonista de los receptores NMDA no competitivo, parece producir una ligera mejoría de los síntomas de demencia al retrasar la destrucción excitotóxica de las neuronas colinérgicas causada por la entrada de una cantidad excesiva de calcio (Rogawski y Wenk, 2003).

Quizás, la aproximación más prometedora para prevenir la enfermedad de Alzheimer proceda de las recientes investigaciones inmunitarias realizadas con ratones EA. Schenk y cols. (1999) y Bard y cols. (2000) intentaron sensibilizar el sistema inmunitario contra el Aβ. Inyectaron a ratones EA una vacuna que, según esperaban, estimularía al sistema inmunitario para que destruyera el Aβ. El tratamiento tuvo éxito: la vacuna suprimió el desarrollo de placas amiláceas en el cerebro de los ratones que habían recibido la vacuna desde una edad temprana y detuvo, o incluso invirtió, el desarrollo de las placas en los ratones que recibieron la vacuna a una edad más avanzada.

En un ensayo clínico realizado con pacientes de Alzheimer se intentó destruir el Aβ sensibilizando el sistema inmunitario del paciente a esa proteína (Monsonego y Weiner, 2003). En un estudio doble ciego se les inyectó a 30 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada un fragmento de la proteína Aβ. Veinte de estos pacientes generaron anticuerpos frente al Aβ, lo que hizo que la enfermedad evolucionara más despacio, probablemente porque su sistema inmunitario comenzó a destruir el Aβ existente en su cerebro y a reducir la destrucción neuronal causada por la acumulación de esta proteína. Hock y cols. (2003) compararon la capacidad cognitiva de los pacientes que generaban anticuerpos Aβ con la de los que no los generaban. Como puede verse en la Figura 15.26, la producción de anticuerpos redujo significativamente el deterioro cognitivo (véase la ***Figura 15.26***).

booksmedicos.org

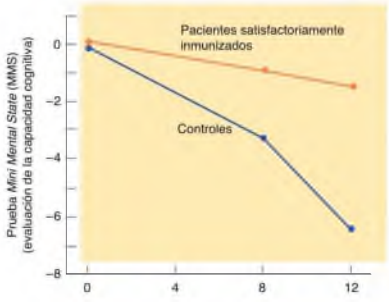


FIGURA 15.26 Inmunización contra el Aβ

El gráfico representa el efecto de la inmunización contra el Aβ en el declive cognitivo de pacientes que generaron anticuerpos Aβ (pacientes satisfactoriamente inmunizados) y los que no (grupo de control).

(Basado en datos de Hock et a., 2003.)

Uno de los pacientes cuyo sistema inmunitario generó anticuerpos contra el Aβ murió de una embolia pulmonar (un coágulo en un vaso sanguíneo de los pulmones). Nicoll y cols. (2003) examinaron el cerebro de este paciente y encontraron pruebas de que el sistema inmunitario había eliminado el Aβ de muchas regiones de la corteza cerebral. Desafortunadamente, la inyección del antígeno de Aβ produjo una reacción inflamatoria en el cerebro del 5 % de los pacientes, por lo que se puso fin a la prueba clínica. En el momento actual se están preparando nuevas estrategias de inmunoterapia que evitarán (esperemos) las reacciones inflamatorias (Fu y cols., 2010).

Esclerosis lateral amiotrófica

La **esclerosis lateral amiotrófica (ELA)** es un trastorno degenerativo que afecta a la médula espinal y a las neuronas motores de los pares craneales (Zinman y Cudkowicz, 2011). La incidencia de esta enfermedad es aproximadamente de cinco de cada 100.000 personas. Los síntomas incluyen la espasticidad (aumento de la tensión muscular, que provoca movimientos rígidos y torpes), reflejos de estiramiento exagerados, debilidad y atrofia muscular progresiva y, finalmente, parálisis. Por lo general, el paciente muere a los 5-10 años después de la aparición de la enfermedad, como resultado de un fallo de los músculos respiratorios. Los músculos que controlan los movimientos oculares quedan preservados. No es frecuente que las capacidades cognitivas resulten afectadas.

El 10 % de los casos de ELA es hereditario y el 90 % restante es esporádico. En los casos hereditarios, un porcentaje comprendido entre el 10 y el 20 % se debe a una mutación del gen que produce la enzima *superóxido dismutasa 1* (SOD1), localizado en el cromosoma 21. Esta mutación ocasiona una ganancia tóxica de función que lleva a desnaturalización y agregación de las proteínas, alteraciones del transporte axónico y disfunción mitocondrial. También afecta a la recaptación de glutamato al interior de los neurogliocitos, lo que aumenta el nivel extracelular de glutamato y origina excitotoxicidad en las neuronas motoras (Bossy-Wetzel, Schwarzenbacher y Lipton, 2004). Y, al igual que los demás trastornos neurodegenerativos descritos, en los que intervienen proteínas mal plegadas, la SOD1 mutada puede transmitirse de célula a célula, como hacen las proteínas priones. Sin embargo, en el momento actual no hay indicios de que la enfermedad sea capaz de transmitirse entre las personas (Münch y Bertolotti, 2011).

La SOD1 funciona normalmente como enzima neutralizadora presente en el citoplasma y las mitocondrias. Convierte a los radicales superóxido en oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno (Milani y cols., 2011). Los radicales superóxido están presentes de forma natural en el citoplasma, pero en concentraciones suficientemente elevadas se convierten en tóxicos.

Muchos investigadores creen que la principal causa de la ELA esporádica es una anomalía de la edición del ARN. En la mayoría de los casos, las proteínas se producen en un proceso de dos etapas: una copia de un gen activo se transcribe a una cadena de ARN mensajero que luego se traduce en una secuencia de aminoácidos en un ribosoma. Sin embargo, en algunos casos las enzimas alteran las moléculas de ARN entre la transcripción y la traducción, de modo que se produce una proteína diferente. En la ELA esporádica, la edición defectuosa del ARN que codifica una determinada subunidad del receptor de glutamato (GluR2) en las neuronas motoras tiene como resultado la producción de receptores AMPA glutamatérgicos que dejan pasar una elevada cantidad de iones calcio al interior de estas neuronas. En consecuencia, las células mueren por excitotoxicidad.

Kawahara y cols. (2004) examinaron la médula espinal y el cerebro de cinco pacientes que habían fallecido de ELA y encontraron pruebas de anomalías en la edición del ARN en las neuronas motoras de la médula espinal de todos ellos. La edición de ARN en todas las neuronas motoras de las personas sin ELA era normal. Hideyama y cols. (2010) prepararon una mutación dirigida del gen de una enzima implicada en la edición

esclerosis lateral amiotrófica (ELA) Trastorno degenerativo que afecta a la médula espinal y a las neuronas motoras de los pares craneales.

booksmedicos.org

del ARN responsable de la producción de la subunidad GluR2 y usaron un vector vírico para insertar ese gen mutado en neuronas motoras de ratones. Los animales mostraron el declive en la capacidad motora característico de la ELA, que estaba producido por la muerte lenta de las neuronas motoras de la médula espinal y el encéfalo.

El único tratamiento farmacológico actual para la ELA es el riluzol, un fármaco que reduce la excitotoxicidad inducida por el glutamato, probablemente disminuyendo la liberación de glutamato. Los ensayos clínicos han encontrado que los pacientes tratados con riluzol viven por término medio aproximadamente 2 meses más que los que recibieron placebo (Miller y cols., 2003). Está claro que serán necesarias otras investigaciones para encontrar tratamientos más eficaces.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria desmielinizante. En localizaciones dispersas del sistema nervioso central, el sistema inmunitario del paciente ataca la vaina de mielina dejando parches duros de residuos, llamados *placas escleróticas* (véase la ***Figura 15.27***), de modo que la transmisión normal de los mensajes neurales a través de los axones desmielinizados se interrumpe. Puesto que el daño ocurre en la sustancia blanca que se localiza en todo el cerebro y en la médula espinal, se observa una gran diversidad de trastornos neurológicos.

Los síntomas de la esclerosis múltiple a menudo se exacerban y después disminuyen, reducción seguida de otro incremento de los síntomas tras un periodo de tiempo variable. En la mayoría de los casos, este patrón (*EM remitente-recidivante*) se sigue de *EM progresiva* en fases posteriores de la enfermedad. La EM progresiva se caracteriza por un incremento lento y continuo de los síntomas de la enfermedad.

FIGURA 15.27 Esclerosis múltiple
Sección de tejido del cerebro de un paciente que padeció esclerosis múltiple. Las flechas señalan las placas escleróticas en la sustancia blanca.
(Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

La esclerosis múltiple afecta algo más a las mujeres que a los hombres, y el trastorno suele manifestarse al final de la veintena o en la treintena. Las personas que pasan su infancia en lugares alejados del Ecuador son más vulnerables a dicha enfermedad que las que viven más cerca de este. Por lo tanto, es más probable que una enfermedad contraída durante la infancia en una región en la cual el virus está extendido haga que el sistema inmunitario del paciente ataque su propia mielina. Quizás un virus debilite la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de la proteína de mielina a la circulación general y sensibilizando en su contra al sistema inmunitario; o quizás el virus se una a la mielina. Por otra parte, las personas nacidas a finales del invierno o principios de la primavera tienen un alto riesgo, lo que sugiere que las infecciones contraídas por una mujer embarazada (p. ej., una enfermedad vírica contraída durante el invierno) pueden, asimismo, aumentar la vulnerabilidad a esta enfermedad. En cualquier caso, es un proceso de larga duración, que pervive muchas décadas.

Solo dos tratamientos de la esclerosis múltiple ofrecen cierta esperanza (Aktas, Keiseier y Hartung, 2009). El primero es el *interferón* β, una proteína que modula la reactividad del sistema inmunitario. Se ha comprobado que la administración del interferón β reduce la frecuencia y la gravedad de las crisis y retrasa la progresión de la discapacidad neurológica en algunos pacientes con esclerosis múltiple (Arnason, 1999). Sin embargo, el tratamiento solo es eficaz en parte. Otro tratamiento relativamente eficaz es el *acetato de glatiramer* (también conocido como Copaxone o copolímero-1). El acetato de glatiramer es una mezcla de péptidos sintéticos compuesta a partir de secuencias aleatorias de los aminoácidos tirosina, glutamato, alanina y lisina. Este compuesto se produjo por primera vez en un intento de *inducir* los síntomas de la esclerosis múltiple en animales de laboratorio, pero resultó que realmente los reducía. El interferón β y el acetato de glatiramer solo son eficaces en la forma remitente-recidivante de EM, no en la progresiva.

Una enfermedad desmielinizante inducida experimentalmente, denominada *encefalitis alérgica experimental (EAE)*, se puede producir en animales de laboratorio inyectándoles una proteína que se encuentra en la mielina. El sistema inmunitario se sensibiliza entonces a la proteína de mielina y ataca la vaina de mielina del animal. El acetato de glatiramer resultó hacer justo lo contrario: en vez de *causar* la EAE, impidió que ocurriera, al parecer estimulando ciertas células del sistema inmunitario para que segregaran sustancias químicas antiinflamatorias, como *interleucina-4*, la cual suprime la actividad de las células inmunitarias que de otra manera atacarían la mielina del paciente (Farina y cols., 2005). Como se

booksmedicos.org

podría esperar, los investigadores probaron el acetato de glatiramer en pacientes con esclerosis múltiple y encontraron que el fármaco reducía los síntomas de los pacientes que presentaban la forma de recaída-remisión de la enfermedad: aparición periódica de síntomas neurológicos seguida de remisión parcial. El fármaco ya está aprobado para el tratamiento de este trastorno. En un estudio de neuroimagen estructural, realizado por Sormani y cols. (2005), se encontró una reducción del 20-54 % de las lesiones de la sustancia blanca en un 95 % de los pacientes tratados con acetato de glatiramer.

Aunque el interferón β y el acetato de glatiramer proporcionan cierta mejoría, ningún tratamiento detiene la progresión de la EM. Una estrategia prometedora en el tratamiento de la EM es el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, es decir, trasplantar células madre adultas obtenidas de la propia sangre o médula ósea del paciente. Un estudio clínico en el que participaron 21 pacientes con EM describió mejorías significativas en los síntomas neurológicos al final de los 37 meses (Burt y cols., 2009).

Como los síntomas de la EM remitente-recidivante son episódicos (síntomas nuevos o que empeoran, seguidos de recuperación parcial), los pacientes y sus familiares atribuyen a menudo las variaciones en los síntomas a cualquier cosa que haya sucedido recientemente. Por ejemplo, si el paciente ha tomado un fármaco nuevo o seguido una dieta distinta y los síntomas empeoran, el paciente lo atribuirá al medicamento o la dieta. Y, viceversa, si el paciente mejora, cree que es por la medicación o la dieta. La mejor manera de poner fin a la explotación que sufren los pacientes con EM por parte de quienes venden remedios inútiles es desarrollar tratamientos realmente eficaces.

Síndrome de Korsakoff

El último trastorno degenerativo que vamos a comentar, el síndrome de Korsakoff, no es ni hereditario ni contagioso, sino que está causado por factores ambientales, que habitualmente (pero no siempre) implican al alcoholismo crónico. En realidad, el trastorno es consecuencia de una deficiencia de tiamina (vitamina B_1) provocada por el alcoholismo (Adams, 1969; Haas, 1988). Debido a que los alcohólicos obtienen una cantidad sustancial de calorías procedentes del alcohol que ingieren, suelen seguir una dieta deficiente y, en consecuencia, su ingesta de vitaminas es baja. Además, el alcohol interfiere en la absorción intestinal de la tiamina. El déficit resultante produce daño cerebral. La tiamina es esencial para una etapa del metabolismo: la carboxilación del piruvato, un producto intermedio en la degradación de los carbohidratos, las grasas y los aminoácidos. A veces, el síndrome de Korsakoff se da en personas que han estado gravemente mal nutridas y luego han recibido una inyección intravenosa de glucosa. La repentina disponibilidad de glucosa para las células del cerebro sin la tiamina adecuada para metabolizarla daña las células, posiblemente debido a que acumulan piruvato. De aquí que la práctica médica habitual sea administrar tiamina junto con glucosa intravenosa a los pacientes con malnutrición grave.

Como se estudió en el Capítulo 13, el daño cerebral que ocurre en el síndrome de Korsakoff causa amnesia anterógrada. Aunque se observa degeneración en muchas partes del cerebro, el daño que caracteriza este trastorno se produce en los cuerpos mamilares, localizados en la base del cerebro, en el hipotálamo posterior (véase la ***Figura 15.28***).

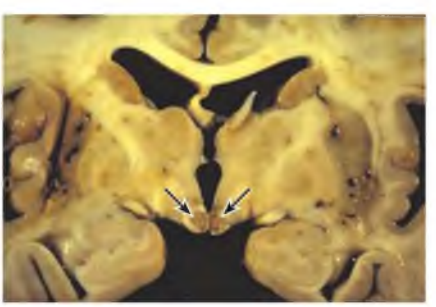


FIGURA 15.28 Síndrome de Korsakoff

Sección del cerebro que muestra la degeneración de los cuerpos mamilares en un paciente con síndrome de Korsakoff.

(Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos degenerativos

Las encefalopatías espongiformes transmisibles, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el *scrapie* y la encefalopatía espongiforme bovina («mal de las vacas locas»), son excepcionales entre las enfermedades contagiosas: están producidas por una molécula proteica simple, no por un virus o un microbio. La secuencia de aminoácidos de la proteína prión normal (PrPc) y la de la proteína prión infecciosa (PrPSc) son idénticas, pero su forma tridimensional difiere en cómo están plegadas. De alguna manera, la existencia de una proteína prión mal plegada en una neurona hace que las proteínas prión normales se desnaturalicen y entonces comienza una reacción en cadena. La transformación de la PrPc en PrPSc destruye la célula, al parecer activando la apoptosis. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es hereditaria, así como transmisible, pero la forma más frecuente es esporádica —de origen desconocido—. La proteína prión normal puede jugar un papel en el desarrollo neural y en la neurogénesis, las cuales, a su vez, pueden afectar el establecimiento y mantenimiento de las memorias a largo plazo.

La enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina de la sustancia negra que envían axones a los núcleos basales. El estudio de formas hereditarias poco frecuentes de la enfermedad de Parkinson ha puesto de manifiesto que la muerte de estas neuronas se produce por la agregación de una proteína mal plegada, la α-sinucleína. Una mutación produce α-sinucleína defectuosa y otra produce *parkin* defectuoso, una proteína que ayuda a etiquetar las proteínas anómalas para que las destruyan los proteosomas. Ciertas toxinas también pueden desencadenar la acumulación de α-sinucleína, lo cual sugiere que las formas no hereditarias de la enfermedad pueden deberse a sustancias tóxicas ambientales. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede consistir en administración de L-DOPA, implantación de neuronas dopaminérgicas fetales en los núcleos basales, destrucción estereotáxica de una parte del globo pálido o del núcleo subtalámico, e implantación de electrodos que permiten que el paciente se estimule eléctricamente el núcleo subtalámico. La investigación con métodos optogenéticos pone de manifiesto que los efectos beneficiosos de la ECP se deben a la activación de los axones que llegan al núcleo subtalámico. Los trasplantes fetales de neuronas dopaminérgicas han tenido menos éxito del que se esperaba inicialmente, probablemente porque desde las propias neuronas de receptor se transfiere α-sinucleína a las neuronas injertadas. Un ensayo clínico de terapia genética dirigida a reducir la activación del núcleo subtalámico ha obtenido resultados esperanzadores.

La enfermedad de Huntington, un trastorno hereditario dominante autosómico, produce la degeneración del núcleo caudado y el putamen. La huntingtina mutante se desnaturaliza y forma conglomerados que se acumulan en el núcleo de las neuronas gabaérgicas del putamen. Aunque el efecto primordial de la huntingtina mutante es una ganancia de función tóxica, parece ser que la enfermedad también implica una pérdida de función; en ratones, una mutación dirigida del gen de la Htt es letal. Los datos también sugieren que los cuerpos de inclusión tienen una función protectora y que el daño se debe a la huntingtina mutante dispersa en toda la célula. Los estudios con animales a los que se administraron anticuerpos intracelulares dirigidos contra una porción de la Htt y aquellos que implicaron la transferencia de ARN de interferencia pequeño contra el gen de la Htt han logrado resultados prometedores.

La enfermedad de Alzheimer, otro trastorno degenerativo, afecta a una región mucho mayor del cerebro: el proceso de la enfermedad acaba por destruir la mayor parte del hipocampo y la sustancia gris cortical. En el cerebro de las personas afectadas se encuentran muchas placas amiláceas, que contienen un núcleo de la forma larga de la proteína Aβ mal plegada, rodeado de axones y dendritas en degeneración, y ovillos neurofibrilares, compuestos por neuronas en proceso de extinción que contienen acumulaciones intracelulares de filamentos entrelazados de proteína tau. Las formas hereditarias de la enfermedad de Alzheimer implican genes defectuosos de la proteína precursora amilácea (PPA), las secretasas que seccionan la PPA en fragmentos más pequeños o la apolipoproteína E (ApoE), una glucoproteína implicada en el transporte del colesterol

booksmedicos.org

y en la restauración de las membranas celulares. Un tratamiento prometedor es la vacunación contra la Aβ. La administración transcutánea del antígeno puede proporcionar un modo de evitar que se desencadene una reacción inflamatoria. En algunos pacientes tratados con fármacos anticolinérgicos o fármacos que actúan como antagonistas NMDA se observa una reducción temporal de los síntomas. El ejercicio físico y la actividad intelectual al parecer retrasan el comienzo de la enfermedad de Alzheimer; mientras que la obesidad, un nivel alto de colesterol y la diabetes son factores de riesgo significativos.

La esclerosis lateral amiotrófica es un trastorno degenerativo que daña las neuronas motoras. El 10 % de los casos son hereditarios, causados por una mutación del gen de SOD1; el 90 % restante son casos esporádicos. La causa principal de la ELA parece ser una anomalía en la edición del ARN, lo que desemboca en la producción de subunidades del receptor AMPA que permiten la entrada de una cantidad excesiva de calcio en las células. El único tratamiento farmacológico es el riluzol, un fármaco que reduce la excitotoxicidad inducida por el glutamato. Las proteínas mal plegadas implicadas en distintas enfermedades degenerativas, incluidas α-sinucleína, Aβ, proteína tau y SOD1, son capaces de transmitir la infección de una célula a otra, y en algunos casos de individuo a individuo, de un modo que recuerda la transmisión de la proteína prión mal plegada.

La esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante, se caracteriza por crisis periódicas de síntomas neurológicos, que habitualmente remiten en parte entre crisis (EM remitente-recidivante), seguida de EM progresiva posteriormente. Según parece, el daño está causado por el sistema inmunitario, que ataca a la proteína contenida en la mielina. La mayoría de los investigadores opina que una infección vírica en una etapa temprana de la vida sensibiliza de algún modo al sistema inmunitario contra la proteína de la mielina. Los únicos tratamientos eficaces de la EM remitente-recidivante son el interferón β y el acetato de glatiramer, una mezcla de péptidos sintéticos que parece estimular a determinadas células inmunitarias para que segreguen sustancias antiinflamatorias. El trasplante experimental de células madre hematopoyéticas autólogas parece alentador.

El síndrome de Korsakoff suele ser consecuencia de un abuso crónico de alcohol, pero también puede deberse a una nutrición que desemboca en una deficiencia de tiamina. Las lesiones cerebrales son más evidentes en los cuerpos mamilares, pero también se observan lesiones en otras muchas partes del cerebro.

Trastornos causados por enfermedades infecciosas

Varios trastornos neurológicos pueden estar causados por enfermedades infecciosas transmitidas por bacterias, hongos u otros parásitos o virus. Los más frecuentes son la encefalitis y la meningitis. La **encefalitis** es una infección que invade la totalidad del cerebro. Suele deberse a un virus transmitido por los mosquitos, que adquieren el agente infeccioso de caballos, aves o roedores. Los síntomas de la encefalitis aguda incluyen fiebre, irritabilidad y náuseas, que a menudo se siguen de convulsiones, delirio y signos de daño cerebral, como afasia o parálisis. Desafortunadamente, no existe un tratamiento específico, sino cuidados paliativos, y en un 15-20 % de los casos el desenlace es mortal, mientras que el 20 % de los supervivientes presenta algunos síntomas neurológicos residuales.

También puede provocar encefalitis el **virus del herpes simple,** que es la causa del herpes labial (o «calenturas») que la mayoría de las personas padecen en los labios o alrededor de vez en cuando. Normalmente, los virus viven tranquilamente en los nódulos de los *ganglios del nervio trigémino* en el quinto par craneal que contiene los cuerpos celulares de las neuronas somatosensitivas que inervan la cara. Los virus proliferan periódicamente, descendiendo hasta el final de las fibras nerviosas, donde causan ampollas que se desarrollan en las membranas mucosas. Lamentablemente, a veces (aunque no es frecuente) viajan en sentido contrario hacia el cerebro. El herpes de la encefalitis es una enfermedad grave: el virus ataca en particular los lóbulos frontal y temporal, y puede dañarlos gravemente.

Otras dos formas de encefalitis vírica nos pueden resultar conocidas: la polio y la rabia. La **poliomielitis anterior aguda** («polio») afortunadamente es muy poco

▷ **encefalitis** Inflamación del cerebro. Provocada por virus, bacterias o sustancias químicas tóxicas.
▷ **virus del herpes simple** Virus que normalmente causa el herpes labial, pero que también puede causar daño cerebral.
▷ **poliomielitis anterior aguda** Enfermedad vírica que destruye las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal.

booksmedicos.org

frecuente en los países desarrollados desde que se inventaron vacunas que inmunizan contra la enfermedad. El virus lesiona específicamente neuronas motoras del cerebro y la médula espinal: neuronas de la corteza motora primaria; de los núcleos motores del tálamo, hipotálamo y tronco cerebral; del cerebelo y de las astas ventrales de la sustancia gris de la médula espinal. Sin duda, estas neuronas motoras contienen alguna sustancia química que, o bien atrae los virus, o bien de alguna manera hace que los virus les resulten letales.

La **rabia** está causada por un virus que se transmite directamente por la saliva de un mamífero infectado a la carne de una persona mediante una mordedura. El virus viaja a través de los nervios periféricos hasta el sistema nervioso central y allí causa graves lesiones. También se desplaza a órganos periféricos como las glándulas salivales, lo que hace posible que el virus pueda transmitirse a otro huésped. Los síntomas incluyen un corto periodo de fiebre y dolor de cabeza, seguido por ansiedad, exceso de movimientos y habla, dificultades para tragar, trastornos de los movimientos, dificultades para hablar, convulsiones, confusión y, finalmente, la muerte tras 2 a 7 días de la aparición de los síntomas. El virus tiene una afinidad especial por las células del cerebelo y del hipocampo; y las lesiones del hipocampo probablemente expliquen los cambios emocionales que se observan en los síntomas iniciales.

Afortunadamente, el periodo de incubación de la rabia dura varios meses, mientras el virus asciende a través de los nervios periféricos. (Si la mordedura se recibe en la cara o en el cuello, el periodo de incubación será mucho más corto, debido a que el virus tiene que viajar una distancia menor para alcanzar el cerebro.) Durante el periodo de incubación, se puede recibir una vacuna que inmuniza contra la enfermedad: el propio sistema inmunitario de la persona llega a destruir el virus antes de que este alcance el cerebro.

Varias enfermedades infecciosas originan daño cerebral, aunque básicamente no son enfermedades del sistema nervioso central. Una de ellas es causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Las autopsias han revelado que al menos en el 75 % de las personas que mueren de sida se observan lesiones cerebrales (Levy y Bredesen, 1989). El daño cerebral asociado a la infección por VIH puede producir distintos síndromes, desde trastorno neurocognitivo leve a demencia asociada a VIH (también llamada *complejo sida-demencia,* o *CSD*). La anatomía patológica provocada por la infección del VIH está caracterizada por alteraciones en las sinapsis y la muerte de neuronas en hipocampo, corteza cerebral y núcleos basales (Mattson, Haughey y Nath, 2005; Valcour y cols., 2011). El tratamiento incisivo con una combinación de antirretrovirales, si comienza poco después de diagnosticar la infección, previene o minimiza las lesiones encefálicas. No obstante, en el encéfalo persisten virus activos incluso cuando es imposible detectarlos en la sangre, de modo que hay que vigilar cuidadosamente las funciones cognitivas del paciente y su estado afectivo. Si la infección vírica no se trata, el daño cerebral avanza y produce pérdida de funciones cognitivas y motoras, y es la principal causa de deterioro cognitivo en pacientes menores de 40 años. En la fase inicial, el paciente puede volverse olvidadizo, pensar y razonar más lentamente y tener dificultades para encontrar la palabra apropiada (anomia). En la fase final, se vuelve prácticamente mudo. Las alteraciones motoras pueden comenzar por temblor y dificultades para realizar movimientos complejos, pero después pueden progresar tanto que el paciente queda postrado (Maj, 1990).

Durante varios años, a los investigadores les ha intrigado el hecho de que, si bien la infección por VIH causa sin duda lesiones nerviosas, las neuronas no resultan infectadas por el virus, sino que estos viven y se replican en los astrocitos encefálicos. La anatomía patológica parece estar causada por la cubierta de glucoproteína gp120 que reviste el ARN responsable de la infección del sida. El gp120 se une con otras proteínas que activan la apoptosis o «suicidio» celular (Mattson, Haughey y Nath, 2005; Alirezaei y cols., 2007).

Otra categoría de enfermedades infecciosas del cerebro implica la inflamación de las meninges, las capas de tejido conjuntivo que rodean el sistema nervioso central. La **meningitis** puede deberse a la acción de un virus o una bacteria. Los síntomas de todos sus tipos incluyen dolor de cabeza, rigidez de cuello y, dependiendo de la gravedad del trastorno, convulsiones, confusión o pérdida de consciencia y, en ocasiones, la muerte. La rigidez del cuello es uno de los síntomas más importantes. Los movimientos del cuello hacen que las meninges se estiren y, puesto que están inflamadas, el estiramiento produce un intenso dolor. Por tanto, los pacientes se resisten a mover el cuello.

El tipo más frecuente de meningitis vírica no suele ocasionar lesiones cerebrales significativas. Sin embargo, diversas formas de meningitis bacteriana sí lo hacen. La causa habitual es que se propague una infección desde el oído medio al cerebro, que se produzca una infección en el cerebro debido a un traumatismo craneoencefálico o que haya émbolos que se han desplazado desde una infección bacteriana en las cavidades del corazón. Con frecuencia esta infección se debe a agujas hipodérmicas contaminadas, por lo tanto, los drogadictos tienen mayor riesgo de contraer meningitis (al igual que otras muchas

▷ **rabia** Enfermedad vírica letal que produce daño cerebral. Por lo general, se transmite por el mordisco de un animal infectado.
meningitis Inflamación de las meninges. Puede deberse a un virus o a una bacteria.

booksmedicos.org

enfermedades). La inflamación de las meninges puede dañar al cerebro al interferir la circulación sanguínea o al bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo, causando hidrocefalia. Además, los pares craneales pueden resultar afectados. Afortunadamente, las meningitis bacterianas, por lo general, pueden tratarse eficazmente con antibióticos. Por supuesto, un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido son esenciales, dado que ni los antibióticos ni otro tratamiento conocido pueden subsanar un cerebro dañado.

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos causados por enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas pueden dañar el cerebro. La encefalitis, habitualmente causada por un virus, afecta a todo el cerebro. Un tipo se debe al virus del herpes simple, que infecta los ganglios del nervio trigémino de la mayoría de la población. Este virus tiende a atacar los lóbulos frontal y temporal. El virus de la polio ataca a las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal, provocando alteraciones motoras o incluso parálisis. El virus de la rabia, que se contrae por la mordedura de un animal, viaja a través de los nervios periféricos y ataca al cerebro, particularmente al cerebelo y el hipocampo. La infección del sida también produce daño cerebral cuando la cubierta de la proteína gp120 del virus VIH se une con otras proteínas que desencadenan la apoptosis. El tratamiento agresivo con una combinación de antirretrovirales puede minimizar el daño cerebral. La meningitis es una infección de las meninges causada por virus o por bacterias. El tipo bacteriano, que suele ser el más grave, por lo general se debe a una infección del oído, un traumatismo craneoencefálico o un émbolo procedente de una infección del corazón.

www.medilibros.com

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Plantee las causas, los síntomas y el tratamiento de los tumores cerebrales, trastornos convulsivos, accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos.
2. Explique los trastornos del desarrollo debidos a sustancias químicas tóxicas, trastornos metabólicos hereditarios y el síndrome de Down.
3. Describa las investigaciones sobre la función de las proteínas priones mal plegadas en las encefalopatías espongiformes transmisibles.
4. Explique las causas, los síntomas y tratamientos actuales para la degeneración de los núcleos basales que tiene lugar en las enfermedades de Parkinson y Huntington.
5. Explique las causas, los síntomas y posibles tratamientos de la degeneración cerebral causada por la enfermedad de Alzheimer.
6. Plantee las causas, los síntomas y tratamientos actuales de la degeneración cerebral causada por la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la esclerosis múltiple y el síndrome de Korsakoff.
7. Describa las causas, los síntomas y tratamientos actuales de la encefalitis, la meningitis y la demencia asociada a VIH.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

DAÑO CEREBRAL Y NEUROPLASTICIDAD

Hay un gran número de pacientes con daño cerebral debido a múltiples causas, como accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos. Con frecuencia, esos pacientes recuperan en parte las funciones porque otras regiones encefálicas pueden compensar la pérdida de las zonas lesionadas. Actualmente se están c luc dando los mecanismos de esta neuroplasticidad. El módulo **Daño cerebral y neuroplasticidad** del encéfalo virtual muestra parte de las regiones encefálicas que son objeto de una gran parte de la investigación, porque muestran plasticidad en e encéfalo adulto indemne.

booksmedicos.org

Esquizofrenia y trastornos afectivos

Sumario

■ **Esquizofrenia**
Descripción
Herencia
Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica
La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico
Resumen intermedio

■ **Trastornos afectivos graves**
Descripción
Herencia
Estación de nacimiento
Tratamientos biológicos
Hipótesis monoaminérgica
Función del transportador de 5-HT
Función de la corteza frontal
Función de la neurogénesis
Función de los ritmos circadianos
Resumen intermedio

booksmedicos.org

L. se había convertido en un residente permanente del hospital local. Al principio, sus padres confiaban en que el tratamiento le ayudaría lo suficiente para que pudiera vivir en un centro de rehabilitación con un pequeño grupo de jóvenes, pero su estado era tan grave que requería supervisión constante. L. padecía una intensa esquizofrenia. La medicación que estaba tomando le ayudaba, pero seguía manifestando marcados síntomas psicóticos. Además, había empezado a presentar signos de un trastorno neurológico que parecía empeorar.

Siempre había sido un niño conflictivo, tímido y con dificultades de relación social. No tenía verdaderos amigos. En la adolescencia se volvió incluso más retraído e insistía en que sus padres y hermanas mayores no entraran en su habitación. Dejó de comer con su familia, y hasta se compró con su dinero una pequeña nevera para su habitación a fin de poder guardar su propia comida, que decía preferir a la comida «contaminada con pesticidas» que comían sus padres. Sus notas escolares, nunca muy brillantes, fueron cada vez peores, y a los 17 años abandonó el instituto.

Los padres de L. reconocieron que le pasaba algo grave. Su médico de familia sugirió que le viera un psiquiatra y les dio el nombre de un reputado colega, pero L. no quiso ir. En el año en que dejó el instituto se hizo claramente psicótico. Oía voces que le hablaban y a veces sus padres podían oírle gritando a las voces que se fueran. Estaba convencido de que sus padres intentaban envenenarle y solo comía alimentos precintados que abría él mismo. Aunque cuidaba su aseo personal —a veces llegaba a pasar 1 hora en la ducha «purificándose»—, su cuarto llegó a estar terriblemente desordenado. Se empeñaba en conservar viejos botes y envases de comida, porque, según decía, necesitaba compararlos con los que sus padres traían de la tienda para estar seguro de que no estaban falsificados.

Un día, mientras L. estaba en el baño purificándose, su madre le limpió la habitación. Llenó varias grandes bolsas con los botes y los envases y los tiró a la basura. Cuando volvió a casa, oyó un aullido procedente del piso de arriba. L. había salido de baño y había visto que habían arreglado su cuarto. Cuando vio a su madre subiendo las escaleras, le gritó, la insultó cruelmente y se precipitó por las escaleras hacia ella. La golpeó tan fuerte que salió despedida, cayendo pesadamente en el suelo. Él se dio la vuelta, trepó por las escaleras y se fue a su cuarto, cerrando la puerta de un portazo.

Una hora después, el padre de L. encontró a su esposa inconsciente al pie de la escalera. Esta se repuso pronto de la moderada conmoción que había sufrido, pero los padres de L. se dieron cuenta de que había llegado el momento de internarlo. Ya que había atacado a su madre, el juez decretó su arresto temporal y, tras una evaluación psiquiátrica, se le recluyó en el hospital local. El diagnóstico fue «esquizofrenia de tipo paranoide».

En dicho hospital se le administró clorpromacina, lo que le ayudó considerablemente. Durante las primeras semanas manifestó algunos síntomas que con frecuencia se observan en la enfermedad de Parkinson —temblores, rigidez, andar arrastrando los pies, falta de expresión facial—, pero estos síntomas desaparecieron espontáneamente, tal como había pronosticado su médico. Las voces seguían hablándole de vez en cuando, pero menos a menudo que antes, e incluso entonces podía ignorarlas la mayor parte de las veces. Su suspicacia disminuyó, e iba de buena gana a comer en el comedor con los internados. Pero aún tenía obvios delirios paranoides, y el equipo psiquiátrico no se mostraba dispuesto a dejarle irse del hospital. Por alguna razón, se negó a tomar voluntariamente la medicación. Una vez, después de haber sufrido una grave recaída, el equipo médico averiguó que simulaba tragar las pastillas y luego las escupía. Después de esto, se aseguraron de que se las tragara.

Tras varios años, L. empezó a presentar síntomas neurológicos más graves. Comenzó a fruncir los labios y dar resoplidos; más tarde, empezó a hacer muecas, sacando la lengua y girando bruscamente la cabeza a la izquierda. Los síntomas llegaron a ser tan intensos que le dificultaban comer. Su médico le prescribió otro fármaco más, que redujo mucho los síntomas, pero no los suprimió. Tal como explicó a los padres de L., «sus problemas neurológicos se deben a la medicación que estaban empleando para aliviar sus síntomas psiquiátricos. Estos problemas por lo general no se manifiestan hasta que el paciente ha tomado la medicación durante muchos años, pero al parecer L. es una de las infortunadas excepciones. Si le retiramos la medicación, los síntomas neurológicos incluso empeorarán. Podríamos reducirlos dándole una dosis más alta de medicación, pero en ese caso el problema reaparecería más tarde y hasta podría ser peor. Todo lo que podemos hacer es intentar tratar los síntomas con otro fármaco, como hemos estado haciendo. Lo cierto es que necesitamos una medicación que nos ayude a tratar la esquizofrenia sin que se produzcan estas lamentables reacciones adversas».

booksmedicos.org

La mayor parte de lo que se ha estudiado en este texto se ha centrado en la fisiología de la conducta normal, adaptativa. En los tres últimos capítulos se resumen las investigaciones sobre la naturaleza y la fisiología de los síndromes que se caracterizan por una conducta no adaptativa: los trastornos mentales y la drogadicción. Los síntomas de los trastornos mentales incluyen conducta social anómala o inapropiada; pensamientos ilógicos, incoherentes u obsesivos; respuestas emocionales inadecuadas, como depresión, manía o ansiedad, así como delirios y alucinaciones. Los estudios realizados en los últimos años indican que muchos de estos síntomas se deben a anomalías del cerebro, tanto estructurales como bioquímicas.

En este capítulo se analizan dos trastornos mentales graves: la esquizofrenia y los trastornos afectivos mayores. En el Capítulo 17 se revisan los trastornos de ansiedad, el autismo, el trastorno de déficit de atención y los trastornos ocasionados por el estrés. El Capítulo 18 se dedica a la drogadicción.

Esquizofrenia

Descripción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial. Su coste económico para la sociedad es enorme: en EE. UU. supera al de todos los cánceres (Thaker y Carpenter, 2001). El hecho de que se describan sus síntomas en los escritos antiguos indica que este trastorno se ha reconocido desde hace miles de años (Jeste y cols., 1985). Los síntomas principales de la esquizofrenia son en todas partes los mismos, y los clínicos han elaborado criterios que permiten hacer un diagnóstico fiable de este trastorno en personas de muy diversas culturas (Flaum y Andreasen, 1990). *Esquizofrenia* quizás sea el término psicológico que más se ha utilizado impropiamente. Literalmente significa «mente escindida», pero *no* implica personalidad dividida o múltiple. Se dice a menudo que uno «se siente esquizofrénico» respecto a algo cuando lo que se quiere decir en realidad es que se tienen sentimientos contradictorios acerca de ello. Una persona que unas veces quiere construir una cabaña en Alaska y vivir de la tierra y otras desearía ser el responsable de la compañía de seguros familiar puede que sea indecisa, pero no padece esquizofrenia. Eugen Bleuler (1911-1950), quien acuñó el término, pretendía referirse a una ruptura con la realidad, producida por la desorganización de las diversas funciones mentales, de modo que pensamientos y sentimientos por lo general ya no van al unísono.

La **esquizofrenia** se caracteriza por tres categorías de síntomas: positivos, negativos y cognitivos (Mueser y McGurk, 2004). Los **síntomas positivos** se hacen patentes por su presencia e incluyen trastornos del pensamiento, alucinaciones y delirios. El **trastorno del pensamiento** —un pensamiento desorganizado, irracional— es probablemente el síntoma más importante de la esquizofrenia. Quienes padecen esquizofrenia tienen marcadas dificultades para ordenar sus pensamientos con lógica y separar las conclusiones plausibles de las absurdas. En una conversación saltan de un tema a otro, a medida que se les ocurren nuevas asociaciones. Algunas veces profieren palabras sin sentido o eligen una palabra porque rima más que por su significado. Los **delirios** son creencias claramente contrarias a los hechos. Los delirios de *persecución* son ideas falsas de que los demás están intrigando y conspirando contra uno. Los de *grandeza* son ideas falsas acerca del poder e importancia de uno mismo, como la convicción de que se tienen poderes divinos o conocimientos especiales que nadie más posee. Los de *control* se relacionan con los de persecución: el individuo cree (por ejemplo) que otros le están controlando mediante medios tales como un radar o un minúsculo receptor de radio implantado en su cerebro.

El tercer síntoma positivo de la esquizofrenia son las **alucinaciones,** que son percepciones de estímulos que en realidad no están presentes. Las alucinaciones más frecuentes en la esquizofrenia son auditivas, pero también pueden implicar a cualquier otro sentido. La típica alucinación esquizofrénica consiste en voces que le hablan a uno. A veces, las voces ordenan a la persona que haga algo en particular; otras veces, la reprenden por sus acciones indignas, y otras, solo son frases sin sentido. Las alucinaciones olfativas son también bastante frecuentes. A menudo contribuyen al delirio de que otras personas están intentando envenenar al individuo con un gas (véase la ***Tabla 16.1***).

En contraposición a los síntomas positivos, **los síntomas negativos** de la esquizofrenia se caracterizan por la ausencia de conductas normales: falta de reactividad emocional, habla escasa, falta de iniciativa y constancia, *anhedonia* (incapacidad para experimentar placer)

▷ **esquizofrenia** Grave trastorno mental caracterizado por alteraciones del pensamiento, delirios, alucinaciones y frecuentes conductas extrañas.
▷ **síntoma positivo** Síntoma de esquizofrenia evidenciado por su presencia: delirios, alucinaciones o trastornos del pensamiento.
▷ **trastorno del pensamiento** Pensamiento irracional, desorganizado.
▷ **delirio** Creencia que está claramente en contradicción con la realidad.
▷ **alucinación** Percepción de un objeto o suceso inexistente.
▷ **síntoma negativo** Síntoma de esquizofrenia caracterizado por la ausencia de comportamientos que norma mente están presentes: aislamiento social, escasa afectividad y motivación disminuida.

booksmedicos.org

TABLA 16.1 Síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia

Síntomas esquizofrénicos
Positivos
Alucinaciones
Trastornos del pensamiento
Delirios
De persecución
De grandeza
De control
Negativos
Falta de reactividad emocional
Habla escasa
Falta de iniciativa y constancia
Anhedonia
Aislamiento social
Cognitivos
Dificultad para mantener la atención
Baja velocidad psicomotriz
Dificultades de aprendizaje y memoria
Pensamiento abstracto deficiente
Resolución de problemas deficiente

y aislamiento social. Los **síntomas cognitivos** de la esquizofrenia se relacionan estrechamente con los síntomas negativos y pueden deberse a anomalías en las mismas regiones del cerebro. Estos síntomas abarcan dificultades para mantener la atención, baja *velocidad psicomotriz* (capacidad para realizar con rapidez y soltura movimientos de los dedos, manos y piernas), dificultades de aprendizaje y memoria, razonamiento abstracto deficiente y escasa capacidad de resolución de problemas. Los síntomas negativos y los cognitivos no son específicos de la esquizofrenia: se observan también en muchos trastornos neurológicos que implican daño cerebral, especialmente de los lóbulos frontales. Como se expondrá más adelante en este capítulo, los síntomas positivos, al parecer, implican un exceso de actividad en ciertos circuitos neurales en los que participa la dopamina como neurotransmisor; mientras que los síntomas negativos y los cognitivos parecen deberse a procesos evolutivos o degenerativos que alteran el funcionamiento normal de ciertas regiones cerebrales (véase de nuevo la ***Tabla 16.1***).

Los síntomas de la esquizofrenia suelen manifestarse de forma gradual y lenta, a lo largo de un periodo de 3 a 5 años. Los síntomas negativos son los que primero aparecen, seguidos de los cognitivos. Los síntomas positivos comienzan varios años más tarde. Como se explicará más adelante, esta progresión de síntomas proporciona algunas pistas sobre la naturaleza de las anomalías cerebrales que los causan.

Herencia

Una de las pruebas más consistentes de que la esquizofrenia es un trastorno biológico es que parece ser hereditaria. Tanto los estudios de adopción (Kety y cols., 1968, 1994) como los estudios de gemelos (Gottesman y Shields, 1982; Tsuang, Gilbertson y Faraone, 1991) indican que la esquizofrenia es un rasgo hereditario.

Si la esquizofrenia fuera un rasgo simple producido por un solo gen, cabría esperar que este trastorno se manifestara en, al menos, el 75 % de los hijos de dos padres con esquizofrenia en el caso de que el gen fuera dominante. Si fuera recesivo, *todos* los hijos de dos padres con esquizofrenia deberían convertirse asimismo en esquizofrénicos. Sin embargo, la incidencia real es menor del 50 %, lo cual significa, o bien que están implicados varios genes, o bien que tener un «gen de la esquizofrenia» confiere una *vulnerabilidad* a llegar a padecer esquizofrenia, pero la enfermedad en sí misma estaría desencadenada por otros factores.

Si la hipótesis de la vulnerabilidad es acertada, podría esperarse que algunos individuos fueran portadores de un «gen de la esquizofrenia», pero que este no se manifestara; es decir, su entorno sería tal que la esquizofrenia nunca se desencadenaría. Uno de tales individuos sería el miembro sin esquizofrenia de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia. La manera más lógica de contrastar esta hipótesis es examinar a los hijos de ambos miembros de las parejas discordantes. Gottesman y Bertelsen (1989) encontraron que el porcentaje de hijos con esquizofrenia era idéntico para ambos miembros de dichas parejas: el 16,8 % en los padres con esquizofrenia y el 17,4 % en los padres sin esquizofrenia. En cuanto a los gemelos dicigóticos, los porcentajes eran del 17,4 y 2,1 %, respectivamente. Estos resultados aportan una sólida prueba del carácter hereditario de la

síntoma cognitivo Síntoma de esquizofrenia que implica alteraciones cognitivas, como dificultad en mantener la atención, problemas de aprendizaje y memoria, pensamiento abstracto deficiente y escasa capacidad de resolver problemas.

www.medicos.org

booksmedicos.org

esquizofrenia, y también apoyan la conclusión de que ser portador de un «gen de la esquizofrenia» no significa que una persona inevitablemente llegue a padecerla (véase la ***Figura 16.1***).

Hasta la fecha, los investigadores no han localizado un «gen de la esquizofrenia» único, aunque sí han encontrado muchos genes que parecen aumentar la probabilidad de sufrir esta enfermedad. Una revisión de Crow (2007) señala que se han descrito indicios de ligamientos relacionados con susceptibilidad a la esquizofrenia para 21 de las 23 parejas de cromosomas, pero muchos de los hallazgos no han sido replicados. Hasta la fecha, ningún gen ha demostrado causar esquizofrenia, del modo en que las mutaciones en los genes de la γ-secretasa o la proteína precursora del amiloide producen aparentemente la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, Walsh y cols. (2008) indican que un gran número de mutaciones infrecuentes estaría implicado en el desarrollo de la esquizofrenia.

El gen conocido como *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*, alterado en la esquizofrenia 1) presenta una de esas mutaciones infrecuentes. Este gen interviene en la regulación de la neurogénesis embrionaria y del adulto, la migración neuronal durante el desarrollo embrionario, el funcionamiento de la densidad postsináptica en las neuronas excitadoras y las funciones de las mitocondrias (Brandon y cols., 2009; Kim y cols., 2009; Park y cols., 2010; Wang y cols., 2010). Se han encontrado mutaciones de este gen en algunas familias con una incidencia elevada de esquizofrenia (Chubb y cols., 2008; Schumacher y cols., 2009). Aunque la incidencia de la mutación DISC1 es muy baja, su presencia aparentemente multiplica por 50 la probabilidad de sufrir esquizofrenia (Blackwood y cols., 2001). Al parecer, esta mutación también aumenta la incidencia de otros trastornos mentales, como trastorno bipolar, depresión mayor y autismo (Kim y cols., 2009). En secciones posteriores del capítulo describiré las investigaciones sobre la función alterada de DISC1 en un modelo animal.

El efecto de la edad paterna aporta más indicios de que las mutaciones genéticas podrían influir en la incidencia de esquizofrenia (Brown y cols., 2002; Sipos y cols., 2004). Varios estudios han encontrado que los hijos de padres mayores tienen más probabilidades de llegar a padecer esquizofrenia. La mayoría de los investigadores opinan que el aumento de la incidencia de la esquizofrenia se debe a mutaciones en los espermatocitos, las células que producen el esperma. Estas células se dividen cada 16 días después de la pubertad, lo que significa que se han dividido aproximadamente 540 veces al llegar a los 35 años. En contraposición, los ovocitos de la mujer se dividen 23 veces antes del momento del nacimiento y solo una vez después de este. Como la probabilidad de un error de trascripción en las réplicas de ADN cuando se divide una célula aumenta con el número de divisiones celulares, un aumento de los errores de trascripción puede ser la causa del aumento de incidencia de la esquizofrenia.

Varios investigadores (p. ej., Tsankova y cols., 2007; Swerdlow, 2011) sugieren que mecanismos epigenéticos, así como mutaciones, pueden contribuir al desarrollo de la esquizofrenia. Los mecanismos *epigenéticos* («sobre los genes») controlan la expresión de los genes. Las largas cadenas de ADN que constituyen los cromosomas envuelven una serie de proteínas, llamadas *histonas*. Grupos de átomos se pueden unir a los aminoácidos de las proteínas histonas y cambiar sus características. Por ejemplo, cuando los grupos metilo ($-CH_3$) se unen a las proteínas histonas, las regiones de ADN enrolladas a su alrededor se ciñen más estrechamente, lo que impide la traducción de estas regiones en ARN mensajero. Así pues, la metilación de las proteínas histonas impide la expresión de determinados genes. (Otros grupos de átomos pueden, asimismo, unirse a las proteínas histonas y, o bien inhibir, o bien favorecer la expresión de los genes). Muchos cambios epigenéticos se inician debido a sucesos ambientales, como, por ejemplo, la exposición a toxinas, y algunos de ellos se pueden transmitir a la descendencia.

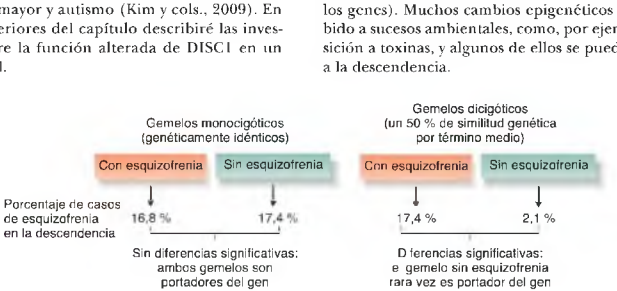


FIGURA 16.1 Herencia y esquizofrenia

En el diagrama se resumen los datos que indican que se puede tener un «gen de la esquizofrenia» que no se manifiesta.

booksmedicos.org

Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica

Los datos farmacológicos sugieren que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a anomalías de las neuronas dopaminérgicas. La *hipótesis dopaminérgica* plantea que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a la hiperactividad de las sinapsis dopaminérgicas.

EFECTOS DE LOS AGONISTAS Y LOS ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Hace casi 50 años, un cirujano francés llamado Henri Laborit descubrió que un fármaco utilizado para aliviar el traumatismo quirúrgico parecía reducir, asimismo, la ansiedad. Una empresa farmacéutica francesa elaboró un compuesto análogo, denominado **clorpromacina,** que parecía ser aún más eficaz (Snyder, 1974). La clorpromacina se probó en sujetos que padecían diversos trastornos mentales: manía, depresión, ansiedad, neurosis y esquizofrenia (Delay y Deniker, 1952a, 1952b). El fármaco no resultó ser muy eficaz para tratar neurosis o psicosis afectivas, pero tuvo efectos espectaculares en la esquizofrenia.

El descubrimiento de los efectos antipsicóticos de la clorpromacina cambió profundamente el modo en que los médicos trataban a los pacientes con esquizofrenia, e hizo que fuera innecesaria una estancia prolongada en el hospital para muchos de ellos (de los pacientes, claro está). La eficacia de los fármacos antipsicóticos se ha demostrado en muchos estudios de doble ciego (Baldessarini, 1977). Estos fármacos realmente suprimen, o al menos disminuyen, los síntomas positivos del paciente. Los efectos beneficiosos no se reducen a un cambio en la actitud del paciente: las alucinaciones y los delirios desaparecen o, como mínimo, llegan a ser menos graves. Desde que se descubrió la clorpromacina se han elaborado muchos otros fármacos que alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia. Se ha encontrado que estos fármacos tienen una propiedad en común: bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3 (Creese, Burt y Snyder, 1976; Strange, 2008).

Otro tipo de sustancias químicas presentan el efecto opuesto, a saber: *originan* los síntomas positivos de la esquizofrenia. Las sustancias que pueden producir estos síntomas tienen en común un efecto farmacológico conocido: actúan como agonistas dopaminérgicos. Entre ellas figuran la anfetamina, la cocaína y el metilfenidato (que bloquean la recaptación de dopamina), así como la L-DOPA (que estimula la síntesis de dopamina). Los síntomas que producen estas sustancias pueden aliviarse con fármacos antipsicóticos, otro dato más a favor del argumento de que estos fármacos ejercen su efecto terapéutico bloqueando los receptores dopaminérgicos.

¿Cómo se podría explicar la aparente conexión entre exceso de actividad de las sinapsis dopaminérgicas y los síntomas positivos de la esquizofrenia? Tal como se expuso en los Capítulos 4 y 13, los sistemas más importantes de neuronas dopaminérgicas se originan en dos grupos de núcleos mesencefálicos: la sustancia negra y el área tegmental ventral. La mayoría de los investigadores opinan que lo más probable es que sea la vía mesolímbica, que comienza en el área tegmental ventral y finaliza en el núcleo *accumbens* y la amígdala, la vía que se relacione con los síntomas positivos de la esquizofrenia. Como se explicó en el Capítulo 13, la actividad de las sinapsis dopaminérgicas del sistema mesolímbico parece ser un eslabón esencial en el proceso de refuerzo cerebral. Las drogas que actúan como agonistas en estas sinapsis (p. ej., la cocaína y las anfetaminas) refuerzan intensamente la conducta y, si se ingieren dosis altas, producen asimismo los síntomas positivos de la esquizofrenia. Quizás estos dos efectos de las drogas guarden una relación. Si los mecanismos cerebrales del refuerzo se activaran en momentos inadecuados, las conductas inadecuadas —entre ellas, los pensamientos delirantes— podrían resultar reforzadas. En un momento u otro, todos hemos tenido algún pensamiento irracional, que normalmente apartamos de nuestra mente y olvidamos. Pero, si los mecanismos neurales del refuerzo llegaran a activarse mientras tienen lugar esos pensamientos, tenderíamos a tomarlos más en serio y, con el tiempo, se podrían desarrollar auténticos delirios. Fibiger (1991) sugiere que los delirios paranoides pueden deberse a un aumento de la actividad del *input* dopaminérgico que recibe la amígdala. Como vimos en el Capítulo 11, la amígdala participa en las respuestas emocionales condicionadas que producen los estímulos aversivos. Por tanto, la amígdala recibe una densa proyección procedente del sistema dopaminérgico mesolímbico, así que la sugerencia de Fibiger en verdad es plausible. De hecho, Pinkham y cols. (2011) describieron que las personas esquizofrénicas con paranoia activa tenían más probabilidades de identificar erróneamente una expresión facial neutra como de enfado. Los pacientes con esquizofrenia que no mostraban síntomas paranoides en ese momento identificaban las expresiones faciales neutras igual que los controles.

BÚSQUEDA DE ANOMALÍAS DE LA TRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA EN EL CEREBRO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

¿Hay alguna prueba de que, en efecto, la actividad dopaminérgica que ocurre en el cerebro de los pacientes

clorpromacina Bloqueante de receptores dopaminérgicos; antipsicótico de «primera generación».

booksmedicos.org

con esquizofrenia sea anómala? Examinemos algunas de las pruebas. Hay estudios que han encontrado datos a favor de que, de hecho, las neuronas dopaminérgicas podrían liberar más dopamina (Laruelle y cols., 1996; Breier y cols., 1997). En un estudio de neuroimagen funcional, Laruelle y sus colaboradores determinaron la liberación de dopamina producida por una inyección intravenosa de anfetamina. Como vimos en el Capítulo 4, las anfetaminas estimulan la liberación de dopamina, al parecer haciendo que los transportadores de dopamina existentes en las terminales nerviosas funcionen a la inversa: bombeando dopamina hacia el exterior en vez de recuperándola después de que se haya liberado. Por supuesto, este efecto inhibe, asimismo, la recaptación de dopamina. Laruelle y sus colaboradores hallaron que la anfetamina producía la liberación de más dopamina en el estriado de los pacientes con esquizofrenia. También observaron que los sujetos en quienes se produjo una mayor liberación de dopamina presentaban un aumento más pronunciado de síntomas positivos (véase la ***Figura 16.2***).

Otra posibilidad —que en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia existe una cantidad de receptores dopaminérgicos mayor de lo normal— se ha contemplado durante varios años. Ya que los primeros fármacos antipsicóticos al parecer actuaban bloqueando los receptores D_2, los estudios iniciales buscaron un aumento de la cantidad de estos receptores en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia. Para ello, los investigadores realizaron dos tipos de análisis: autopsias del cerebro de pacientes con esquizofrenia fallecidos y exploraciones con TEP después de tratamiento con ligandos radioactivos de receptores dopaminérgicos. En revisiones de estos estudios (Kestler, Walter y Vega, 2001; Stone, Morrison y Pilowsky, 2007), se concluye que podría haber un aumento moderado de la cantidad de receptores D_2 en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, pero que no parece probable que dicho aumento sea la causa principal del trastorno.

CONSECUENCIAS DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PROLONGADOS DE LA ESQUIZOFRENIA

El descubrimiento de fármacos que reducen o suprimen los síntomas de la esquizofrenia tuvo un efecto revolucionario sobre el tratamiento del trastorno. Pero, durante muchos años, todos los fármacos usados habitualmente para tratar la esquizofrenia provocaban, como mínimo, algunos síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson: lentitud de movimientos, falta de expresión facial y debilidad general. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son transitorios. Lamentablemente, un efecto secundario más grave se observa en alrededor de un tercio de los pacientes que toman los fármacos «clásicos» contra la esquizofrenia durante un periodo prolongado.

Como resultado de tomar una medicación antipsicótica, L., el muchacho que padecía esquizofrenia cuyo caso se describió en la introducción de este capítulo, llegó a presentar un trastorno neurológico llamado

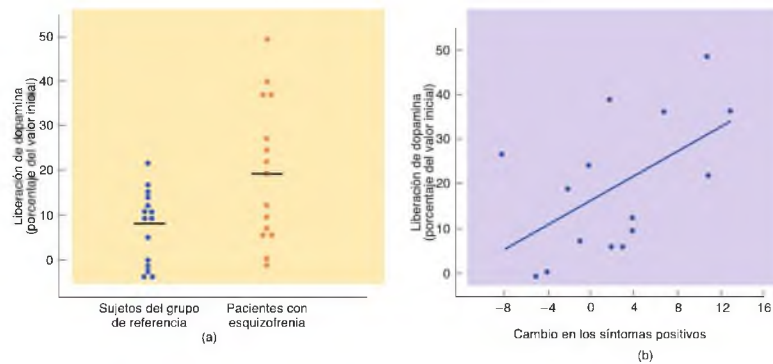


FIGURA 16.2 Resultados del estudio realizado por Laruelle y cols. (1996)

(a) Cantidad relativa de dopamina liberada en respuesta a la anfetamina. (b) Relación entre la liberación de dopamina y los cambios en los síntomas positivos de pacientes con esquizofrenia.

(Basado en datos de Laruelle et al., 1996.)

booksmedicos.org

discinesia tardía. *Tardus* significa «lento», y discinesia, «movimiento deficiente»; de manera que la discinesia tardía es un trastorno del movimiento que se manifiesta en una etapa avanzada del desarrollo. (En el caso de L., de hecho se manifestó más bien pronto.)

Los síntomas de la discinesia tardía parecen ser los opuestos a los de la enfermedad de Parkinson. Así, mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dificultad para moverse, los pacientes con discinesia tardía no pueden dejar de hacerlo. (De hecho, la discinesia es habitual cuando a los pacientes con enfermedad de Parkinson se les administra demasiada L-DOPA). La discinesia tardía se ha explicado por un fenómeno conocido como **hipersensibilidad,** mecanismo de compensación por el que algunos tipos de receptores se vuelven más sensibles si durante un cierto tiempo son inhibidos por una sustancia que los bloquea. Se supone que, cuando los receptores D_2 del núcleo caudado y el putamen están bloqueados crónicamente por un fármaco antipsicótico, se hacen hipersensibles, lo que en algunos casos compensa con creces los efectos del fármaco, haciendo que se manifiesten síntomas neurológicos.

Afortunadamente, el deseo del médico de L. se ha hecho realidad. Los investigadores han logrado medicamentos que tratan los síntomas de la esquizofrenia sin producir efectos neurológicos secundarios: al parecer, la discinesia tardía se ha convertido en cosa del pasado y, lo que es mejor aún, estos nuevos fármacos, la *medicación antipsicótica atípica,* reducen tanto los síntomas positivos como los negativos —incluso los de muchos de los pacientes a los que no les beneficiaban significativamente los antiguos fármacos antipsicóticos—. A la **clozapina,** el primero de los medicamentos antipsicóticos atípicos, le han seguido muchos otros; entre ellos risperidona, olanzapina, ciprasidona y aripiprazol. Para entender cómo operan estos fármacos, necesitamos primero saber más acerca de la neuropatología de la esquizofrenia, lo que nos lleva al próximo apartado.

La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico

Hasta aquí se ha revisado la fisiología de los síntomas positivos de la esquizofrenia —principalmente, de las alucinaciones, los delirios y las alteraciones del pensamiento—. Estos síntomas muy bien podrían estar relacionados con una de las conocidas funciones de las neuronas dopaminérgicas: el refuerzo. Pero los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia son muy diferentes. Mientras que los síntomas positivos son un signo específico de esquizofrenia (y de psicosis producidas por anfetaminas o cocaína), los negativos y los cognitivos son similares a los que produce un daño cerebral debido a diversas causas (de hecho, muchos investigadores no establecen diferencias entre los síntomas negativos y los cognitivos). Muchos indicios sugieren que estos síntomas de la esquizofrenia son, en efecto, consecuencia de alteraciones cerebrales, especialmente de la corteza prefrontal. Hay tres posibilidades: los factores predisponentes (genéticos, ambientales o ambos) dan origen a: 1) anomalías en la transmisión dopaminérgica y en la corteza prefrontal; 2) anomalías en la transmisión dopaminérgica que causan alteraciones en la corteza prefrontal, o 3) anomalías en la corteza prefrontal que provocan alteraciones en la transmisión dopaminérgica.

PRUEBAS DE LA EXISTENCIA DE ANOMALÍAS CEREBRALES EN LA ESQUIZOFRENIA

Aunque la esquizofrenia tradicionalmente se ha considerado un trastorno psiquiátrico, la mayoría de las personas que la padecen presentan síntomas neurológicos indicativos de daño cerebral —en particular, los síntomas catalogados como síntomas negativos y síntomas cognitivos—. Estos síntomas pueden estar ocasionados por diversos estados neuropatológicos y, por lo tanto, no son exclusivos de la esquizofrenia, pero su existencia sugiere que dicha enfermedad podría asociarse con algún tipo de daño cerebral (o, tal vez, de anomalías del desarrollo cerebral).

En muchos estudios se han observado signos de pérdida de tejido cerebral en las imágenes de TAC y de RM de pacientes con esquizofrenia. En uno de los primeros estudios, Weinberger y Wyatt (1982) obtuvieron registros de TAC de 80 de estos pacientes crónicos y de 66 sujetos control normales equiparados en edad (edad media = 29 años). Sin saber el diagnóstico de los pacientes, midieron el área que ocupaban los ventrículos laterales en las imágenes, considerando su eje de mayor extensión, y determinaron el tamaño de esa área en comparación con el área que ocupaba el tejido cerebral en la misma imagen, hallando que el tamaño relativo de estos ventrículos en los pacientes con esquizofrenia era más de dos veces mayor que en los sujetos control normales (véase la ***Figura 16.3***). La causa más probable de esta dilatación de los ventrículos es la pérdida de tejido cerebral; así pues, las imágenes de TAC aportan pruebas de que la esquizofrenia crónica se asocia con anomalías cerebrales. De hecho, Hulshoff-Pol y cols. (2002) encontraron que, si bien todos perdemos algo de sustancia gris

▷ **discinesia tardía** Trastorno del movimiento que puede ocurrir tras un tratamiento prolongado con medicación antipsicótica. Se caracteriza por movimientos involuntarios de la cara y el cuello.
▷ **hipersensibilidad** Aumento de sensibilidad de los receptores de neurotransmisores. Se debe a daño de los axones aferentes o a bloqueo de larga duración de la liberación del neurotransmisor.
clozapina Fármaco antipsicótico atípico. Bloquea los receptores D4 del núcleo accumbens.

booksmedicos.org

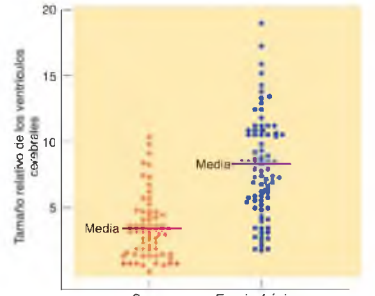


FIGURA 16.3 Comparación del tamaño de los ventrículos cerebrales en pacientes esquizofrénicos crónicos y en sujetos del grupo de referencia
(Basado en datos de Weinberger and Wyatt, 1982.)

a medida que envejecemos, la tasa de pérdida de tejido es mayor en los pacientes con esquizofrenia (véase la *Figura 16.4*).

Gutiérrez-Galve y cols. (2010) describieron que pacientes con esquizofrenia y sus familiares sin esta enfermedad mostraban pérdida de sustancia gris en la corteza frontal y temporal, indicativa de que los factores genéticos afectan al desarrollo cortical y aumentan la susceptibilidad a los factores causantes de esquizofrenia. Presumiblemente, los familiares sin esquizofrenia no entraron en contacto con estos factores.

Muchos estudios han investigado la localización específica de las anomalías en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia. Estos estudios se describen en un apartado posterior de este capítulo.

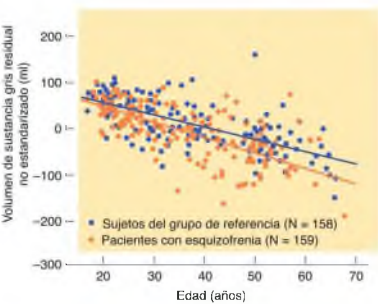


FIGURA 16.4 Sustancia gris cerebral y esquizofrenia
Cambios con la edad en el volumen de sustancia gris cerebral en sujetos normales y pacientes con esquizofrenia.
(Basado en datos de Hulshoff-Pol et al., 2002.)

POSIBLES CAUSAS DE LAS ANOMALÍAS CEREBRALES

Como se mencionó antes, la esquizofrenia es una enfermedad hereditaria, pero su carácter hereditario dista mucho de ser total. ¿Por qué menos de la mitad de los hijos de padres con esquizofrenia crónica llegan a padecer esquizofrenia? Quizá lo que se herede sea una anomalía que hace a la persona vulnerable ante ciertos factores ambientales que perjudican el desarrollo cerebral o que provocan daño cerebral en una etapa posterior de la vida. Según esta hipótesis, tener un «gen de la esquizofrenia» hace a la persona más propensa a sufrir esquizofrenia si se expone a estos factores. En otras palabras, la esquizofrenia se debe a una interacción entre factores genéticos y ambientales. Pero, como se verá, la ausencia de un «gen de la esquizofrenia» no garantiza que una persona no llegue a presentar esta enfermedad: algunos casos ocurren incluso en familias que no tienen antecedentes de esquizofrenia ni de otras enfermedades mentales relacionadas. Veamos las pruebas referentes a los factores ambientales que aumentan el riesgo de esquizofrenia.

Estudios epidemiológicos. La **epidemiología** es el estudio de la distribución y las causas de las enfermedades en las poblaciones. Así pues, los estudios epidemiológicos examinan la frecuencia relativa de enfermedades en grupos de personas en diferentes entornos e intentan relacionar la frecuencia de la enfermedad con factores existentes en dichos entornos. Los datos de estos estudios indican que la incidencia de la esquizofrenia se relaciona con varios factores ambientales: estación del año en la que ocurre el nacimiento, epidemias víricas, densidad de población, malnutrición prenatal, estrés de la madre y abuso de sustancias (Brown y Derkits, 2010; King, St-Hilaire y Heidkamp, 2010). Examinemos uno por uno estos factores.

Muchos estudios han demostrado que las personas nacidas a finales del invierno y principios de la primavera tienen más probabilidades de padecer esquizofrenia —fenómeno denominado **efecto de la estación**—. Por ejemplo, Kendell y Adams (1991) registraron el mes de

epidemiología Estudio de la distribución y las causas de los trastornos en poblaciones.

efecto de la estación Aumento de incidencia de la esquizofrenia en personas nacidas a finales del invierno o principios de la primavera.

booksmedicos.org

nacimiento de más de 13.000 pacientes con esquizofrenia nacidos en Escocia entre 1914 y 1960 y encontraron que una cantidad desproporcionada de pacientes habían nacido en febrero, marzo, abril y mayo (véase la *Figura 16.5*). Estos resultados fueron confirmados por estudios en diferentes lugares del hemisferio norte (Davies y cols., 2003). En el hemisferio sur, algunos estudios han informado de un número desproporcionadamente alto de nacimientos de personas con esquizofrenia durante la última parte del invierno y los inicios de la primavera —durante los meses de agosto a diciembre—, mientras que otros no han encontrado tal efecto (McGrath y Welham, 1999).

¿Qué factores pueden ser responsables del efecto de la estación? Una posibilidad es que las mujeres embarazadas tengan más probabilidades de contraer una enfermedad vírica durante una fase decisiva del desarrollo fetal, de modo que el desarrollo cerebral del feto puede resultar afectado, ya sea por una toxina producida por el virus, o (más probable) por los anticuerpos maternos contra el virus, que atraviesan la barrera placentaria y atacan células del feto en desarrollo. Pallasl y cols. (1994) señalan que la época de la gripe en el invierno coincide con el segundo trimestre de embarazo de los bebés nacidos al final del invierno o principios de la primavera. (Como se verá más adelante, los datos indican que durante el segundo trimestre tienen lugar hechos determinantes del desarrollo cerebral.) Prueba de ello es que Kendell y Adams (1991) hallaron que el número relativo de nacimientos de personas con esquizofrenia a finales del invierno y principios de la primavera era especialmente alto si la temperatura había sido más baja de lo normal durante el otoño previo, una circunstancia

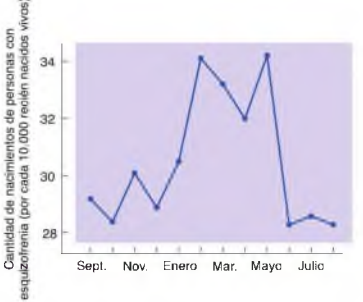


FIGURA 16.5 Efecto de la estación

Cantidad de nacimientos de personas con esquizofrenia por cada 10.000 recién nacidos vivos.

(Basado en datos de Kendell and Adams, 1991.)

que recluye a las personas en lugares cerrados, favoreciendo la transmisión de enfermedades víricas.

En varios estudios se ha observado que el efecto de la estación se da principalmente en ciudades, pero rara vez en el campo. De hecho, la probabilidad de llegar a padecer esquizofrenia es unas tres veces más alta en personas que viven en grandes ciudades que en las que viven en zonas rurales (Eaton, Mortensen y Frydenberg, 2000). Ya que los virus se transmiten con mayor facilidad en regiones con alta densidad de población, este hallazgo coincide con la hipótesis de que al menos una de las causas del efecto estacional es que la mujer embarazada haya estado expuesta a enfermedades víricas durante el segundo trimestre. No obstante, Pedersen y Mortensen (2001) encontraron que por encima de los 15 años, cuanto más tiempo se vive en una ciudad, mayor es la probabilidad de sufrir esquizofrenia. Así pues, un entorno urbano puede también afectar a la vulnerabilidad a la esquizofrenia tanto en la etapa posnatal como en la prenatal.

Si la hipótesis vírica es cierta, se debería observar un aumento de la incidencia de esquizofrenia en bebés nacidos pocos meses después de una epidemia de gripe, sea cual sea la época en que ocurra. Y esto es precisamente lo que han observado varios estudios (Mednick, Machon y Huttunen, 1990; Sham y cols., 1992). En un estudio realizado por Brown y cols. (2004), se examinaron muestras de suero sanguíneo obtenidas durante el periodo de embarazo en mujeres cuyos hijos padecieron más tarde esquizofrenia. Encontraron niveles elevados de interleucina-8, una proteína segregada por las células del sistema inmunitario. Esta sustancia indica que existe una infección u otro proceso inflamatorio, y apoya la idea de que las infecciones maternas durante el segundo trimestre del embarazo pueden aumentar la incidencia de la esquizofrenia en los hijos de esas mujeres. Brown (2006) señala que las investigaciones han encontrado que las infecciones maternas junto con al menos otras dos enfermedades infecciosas —la rubéola y la toxoplasmosis— se asocian con un aumento de la incidencia de la esquizofrenia.

Aunque el tiempo frío y las aglomeraciones pueden contribuir al efecto estacional al aumentar la posibilidad de sufrir una enfermedad infecciosa, otra variable que también puede jugar un cierto papel es la carencia de vitamina D. Dealberto (2007) indica que los investigadores de Europa del norte han observado un aumento del triple en la incidencia de la esquizofrenia en inmigrantes e hijos de inmigrantes —especialmente entre las personas de color—. La vitamina D es una vitamina liposoluble que se produce en la piel por la acción de los rayos ultravioleta sobre una sustancia química derivada del colesterol. Las personas cuyos antepasados vivieron cerca del ecuador, donde la luz solar es intensa durante todo el año, tienen la piel oscura; mientras que

booksmedicos.org

aquellos cuyos antepasados vivieron en latitudes más extremas (como los europeos del norte) tienen la piel clara. El cambio evolutivo del color de la piel de los europeos del norte de la piel oscura original a la piel clara es una adaptación que les permitió formar más vitamina D en condiciones de luz solar menos intensa. Cuando las personas de piel oscura se trasladan a regiones más septentrionales, ellos y su descendencia son más propensos a padecer una carencia de vitamina D, ya que la pigmentación de su piel bloquea gran parte de la radiación ultravioleta. Además, muchas personas de origen africano no toleran la lactosa y, en consecuencia, beben menos leche, que ahora está enriquecida con vitamina D. Dado que la vitamina D juega un papel importante en el desarrollo cerebral, la falta de esta puede ser un factor de riesgo de esquizofrenia. Estas consideraciones sugieren que al menos parte del aumento de la incidencia de la esquizofrenia en quienes habitan en ciudades y en climas fríos puede atribuirse a una carencia de vitamina D. Algunos investigadores han sugerido que, dado el aumento del uso de productos de protección solar, que pueden reducir la producción de la piel de vitamina D en más de un 98 %, se deberían tomar diariamente aportes complementarios de esta vitamina para compensar el descenso de absorción de radiación ultravioleta por la piel (Tavera-Mendoza y White, 2007).

Otro efecto prenatal fue descubierto por Susser y sus colaboradores (Susser y Lin, 1992; Susser y cols., 1996), quienes encontraron que la incidencia de esquizofrenia aumentó el doble en la descendencia de mujeres que estuvieron embarazadas durante el *invierno del hambre* —una grave escasez de alimentos que ocurrió en los Países Bajos cuando Alemania bloqueó el país durante la Segunda Guerra Mundial—. Davis y Bracha (1996) sugieren que la causa específica de la esquizofrenia relacionada con la hambruna puede haber sido una carencia de tiamina —o, más exactamente, la súbita formación de toxinas en el cerebro del feto en desarrollo cuando las madres empezaron de pronto a comer una dieta normal al finalizar el bloqueo en mayo de 1945—. Como se mencionó en el Capítulo 14, volver a comer repentinamente tras una carencia de tiamina puede ocasionar daño cerebral. Otros estudios han demostrado que las mujeres que están por debajo de su peso tienen más probabilidad de tener niños que luego presentan esquizofrenia, y que en los niños que nacen con bajo peso la incidencia de esquizofrenia es mayor (Kunugi, Nanko y Murria, 2001; Wahlbeck y cols., 2001).

El último factor de riesgo ambiental de la esquizofrenia es el abuso de sustancias materno, especialmente el tabaco. Zammit y cols. (2009) estudiaron los efectos del consumo materno de tabaco, cannabis y alcohol durante la gestación, y encontraron que el consumo de tabaco se asociaba con un riesgo mayor. Incluso el consumo paterno de tabaco aumentaba este riesgo, lo que indica que la condición de fumadora pasiva de la madre era suficiente para afectar negativamente al desarrollo fetal. La ingesta excesiva de alcohol aumentaba el riesgo de esquizofrenia solo si la madre ingería más de 210 ml de alcohol puro a la semana. Por supuesto, como vimos en el Capítulo 15, la ingesta de alcohol en la gestación pone al feto en riesgo de sufrir el síndrome alcohólico fetal.

Muchos estudios han encontrado interacciones entre los factores hereditarios y los ambientales que acabo de revisar (Mittal, Ellman y Cannon, 2008; Brown y Derkits, 2010; Freedman, 2010). Por ejemplo, las personas nacidas de mujeres que sufrieron pielonefritis durante la gestación tienen el doble de probabilidades de desarrollar esquizofrenia, y el cuádruple si hay antecedentes familiares de la enfermedad. (La pielonefritis es una enfermedad infecciosa introducida por las vías urinarias que se asocia a menudo con la gestación.) Por sí misma, la depresión materna no aumenta el riesgo de esquizofrenia en la descendencia, pero la probabilidad de sufrir esta enfermedad se multiplica por 4 en caso de riesgo genético familiar.

Complicaciones del embarazo y el parto. Una gran cantidad de datos indican que también las complicaciones obstétricas pueden causar esquizofrenia. De hecho, en varios estudios se ha encontrado que, si una persona con esquizofrenia *no* tiene familiares con esquizofrenia, es muy probable que haya tenido una historia de complicaciones en o en torno al momento de su nacimiento, y que es muy posible que presente síntomas de esquizofrenia en una edad temprana. Un metaanálisis de ocho estudios, realizado por Cannon, Jones y Murray (2002), halló que los factores más importantes son las *complicaciones durante el embarazo*, incluyendo diabetes de la madre, incompatibilidad Rh entre la madre y el feto, hemorragias y preeclampsia (también conocida como *toxemia*, un trastorno caracterizado por presión arterial alta, edema y proteínas en la orina); el *desarrollo fetal anómalo*, incluyendo bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y perímetro cefálico reducido, y las *complicaciones del parto*, incluyendo cesárea de emergencia, atonía del útero (flácido) y privación de oxígeno por parte del feto. Según Boksa (2004), la particularidad más importante de las complicaciones del parto es la interrupción del flujo sanguíneo o del aporte de oxígeno al cerebro.

Un estudio de Rehn y cols. (2004) proporcionó pruebas indiscutibles de que la privación del suministro adecuado de riego sanguíneo al útero y a la placenta puede tener efectos perjudiciales en el desarrollo del cerebro. Los investigadores produjeron insuficiencia placentaria crónica en cobayas preñadas ligando una arteria uterina a mitad de la gestación. Cuando la camada de dichos animales llegó a la adolescencia se observó reducción del peso cerebral y aumento de tamaño de los

booksmedicos.org

ventrículos cerebrales, pero no signos de gliosis en el cerebro. Como veremos en el siguiente subapartado, estos síntomas también se observan en el cerebro de personas con esquizofrenia.

Pruebas de un desarrollo cerebral anómalo. Tanto las pruebas comportamentales como las anatómicas indican que un desarrollo prenatal anómalo se asocia con la esquizofrenia. Consideremos en primer lugar las pruebas comportamentales. Walker y sus colaboradores (Walker, Savoie y Davis, 1994; Walker, Lewine y Neumann, 1996) filmaron películas caseras de familias que tenían un niño con esquizofrenia y pidieron a observadores independientes que examinaran la conducta de los niños. En comparación con sus hermanos normales, los niños que posteriormente llegaron a padecer esquizofrenia manifestaban más afectos negativos en sus expresiones faciales y tendían más a realizar movimientos anómalos. (Las evaluaciones se realizaron a ciegas, sin que los observadores supieran cuáles de los niños llegarían a padecer esquizofrenia más tarde.)

El estudio de Schiffman y cols. (2004) confirmó estos resultados. En 1972, se filmó un breve vídeo de 265 niños daneses de edades comprendidas entre 11 y 13 años mientras almorzaban. En 1991, los investigadores examinaron la historia clínica de estos niños y determinaron cuáles de ellos habían llegado a sufrir esquizofrenia. Los evaluadores, que no conocían la identidad de los niños, observaron que los que más tarde padecieron esquizofrenia mostraban menos sociabilidad y un funcionamiento psicomotor deficiente. Los resultados de estos estudios concuerdan con la hipótesis de que, aunque los síntomas de la esquizofrenia no se observan en la infancia, el desarrollo cerebral temprano de los niños que más tarde presentan esquizofrenia no es del todo normal.

Algunas anomalías físicas menores, como un paladar excesivamente abovedado o, en especial, una amplia o estrecha distancia entre los ojos, se asocian con la incidencia de la esquizofrenia (Schiffman y cols., 2002) (véase la ***Tabla 16.2***). Kraepelin, uno de los pioneros en la investigación sobre la esquizofrenia, fue el primero en informar de estas diferencias a finales del siglo XIX. Como señalan Schiffman y cols., esas anomalías prueban la existencia de factores que tienen efectos adversos sobre el desarrollo. Así, encontraron que quienes tienen parientes con esquizofrenia por lo general presentan una probabilidad del 11,9 % de llegar a padecerla, probabilidad que aumenta a un 30,8 % en los que también tienen anomalías físicas menores; así pues, los factores que producen anomalías físicas menores son, al menos en parte, independientes de los factores genéticos asociados con la esquizofrenia.

Como se mencionó anteriormente, algunos gemelos monocigóticos son discordantes para la esquizofrenia; es decir, uno de ellos llega a padecerla y el otro no. Suddath y cols. (1990) obtuvieron pruebas de que diferencias en la estructura cerebral podrían explicar la discordancia. Los investigadores examinaron imágenes de RM de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia y observaron que, en la mayoría de los casos, en el gemelo con esquizofrenia los ventrículos laterales y el tercer ventrículo tenían un tamaño mayor. Además, en este gemelo, la región anterior del hipocampo era más pequeña y había una reducción de la cantidad total de sustancia gris en el lóbulo temporal. La Figura 16.6 muestra imágenes de RM de un par de gemelos y, como se puede observar, los ventrículos laterales son mayores en el cerebro del gemelo con esquizofrenia (véase la ***Figura 16.6***). Como se verá más adelante, las investigaciones han encontrado que la comparación de gemelos discordantes para la esquizofrenia también proporciona evidencia de degeneración en regiones específicas de la corteza cerebral.

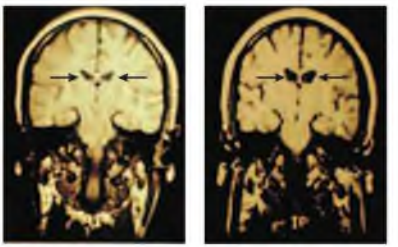
En el pasado, la mayoría de los investigadores asumían que la discordancia para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos tenía que deberse a una diferente exposición de cada gemelo a ciertos factores ambientales después del nacimiento. Los gemelos monocigóticos no solo son genéticamente idénticos, sino que además

TABLA 16.2 Ejemplos de anomalías físicas menores asociadas a la esquizofrenia

Localización	Descripción
Cabeza	Dos o más remolinos en el cabello
	Perímetro cefálico fuera del rango normal
Ojos	Pliegue conjuntival en el ángulo interno del ojo
	Ojos separados
Boca	Paladar muy abovedado
	Lengua con estrías
Manos	Dedo meñique curvado
	Pliegue transversal único en la palma de la mano
Pies	Dedo corazón más largo que dedo índice
	Unión parcial de los dedos corazón y anular

Fuente: adaptado de Schiffman et al., 2002.

booksmedicos.org



(a) (b)

FIGURA 16.6 Imágenes de RM del cerebro de gemelos discordantes para la esquizofrenia

Las flechas señalan los ventrículos laterales. (a) Gemelo norma . (b) Gemelo con esquizofrenia.

(Por cortesía del Dr. R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington, DC.)

comparten el mismo ambiente intrauterino. Por lo tanto, ya que todos los factores prenatales deberían ser idénticos, cualquier diferencia tiene que ser consecuencia de factores del ambiente posnatal. Sin embargo, algunos investigadores han señalado que el ambiente prenatal de los gemelos monocigóticos *no* es idéntico. De hecho, hay dos tipos de gemelos monocigóticos: univitelinos y bivitelinos. Se originan gemelos monocigóticos cuando el blastocito (el organismo en desarrollo) se divide en dos —cuando se clona a sí mismo—. Si la división ocurre antes del día 4, los dos organismos se desarrollan independientemente, formando cada uno de ellos su propia placenta. (Es decir, los gemelos son *bivitelinos*. El *corión* es la capa externa del blastocito, que da lugar a la placenta.) Si ocurre después del día 4, los dos organismos se convierten en *univitelinos,* compartiendo una única placenta (véase la ***Figura 16.7***).

La placenta juega un papel extremadamente importante en el desarrollo prenatal. Transporta los nutrientes desde el aparato circulatorio de la madre al organismo en desarrollo, así como los productos de desecho de este último al aparato circulatorio de la madre, para que esta los metabolice en su hígado o los excrete a través de su orina. Asimismo, constituye la barrera que han de atravesar las toxinas o los organismos infecciosos para poder afectar al desarrollo del feto. El ambiente prenatal de los gemelos univitelinos que comparten una misma placenta obviamente es más similar que el de los bivitelinos. Así pues, se podría esperar que la tasa de concordancia para la esquizofrenia de los gemelos *univitelinos* fuera más alta que la de los *bivitelinos;* y, según informaron Davis, y Bracha (1995), lo es. Davis y su equipo examinaron parejas de gemelos monocigóticos que eran, o bien concordantes, o bien discordantes para la esquizofrenia, y utilizaron varios índices para determinar si los miembros de una determinada pareja de gemelos eran univitelinos o bivitelinos. (Por ejemplo, los gemelos con ciertos rasgos físicos idénticos, como las huellas dactilares, la preferencia manual, las marcas de nacimiento o los remolinos en el cabello, tienen mayor probabilidad

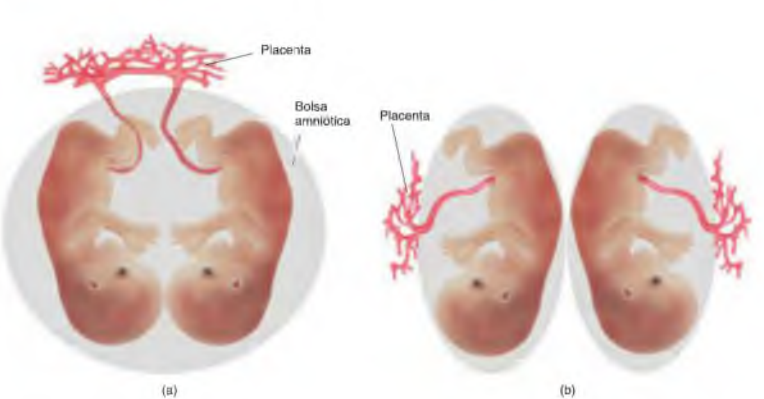


FIGURA 16.7 Gemelos monocigóticos

(a) Gemelos univitelinos, que comparten la misma placenta. (b) Gemelos bivitelinos, cada uno con su propia placenta.

booksmedicos.org

de ser univitelinos.) Los investigadores estimaron que la tasa de concordancia para la esquizofrenia era del 10,7 % en los gemelos bivitelinos y del 60 % en los univitelinos. Tales resultados aportan una sólida prueba de que se da una interacción entre herencia y ambiente durante el desarrollo prenatal.

Aunque hay estudios que han encontrado que las personas que padecen esquizofrenia presentan ciertas anomalías ya desde la infancia, los síntomas de esquizofrenia en sí mismos rara vez se manifiestan antes del final de la adolescencia o principios de la edad adulta. Si la esquizofrenia aparece durante la vida adulta, es más probable que los síntomas sean más graves. En la Figura 16.8 se presenta una gráfica de la edad de aparición de los primeros signos de trastorno mental en hombres y mujeres diagnosticados de esquizofrenia (véase la ***Figura 16.8***).

En una revisión de la literatura, Woods (1998) señala que los estudios con RM sugieren que la esquizofrenia no se debe a un proceso degenerativo, como sucede en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer, patologías en las que las neuronas siguen muriendo durante un periodo de años. En vez de de ello, por lo general se produce una pérdida rápida y súbita de volumen cerebral durante el comienzo de la vida adulta, con pocos indicios de degeneración continuada. Woods opina que el proceso patológico en la esquizofrenia comienza en la etapa prenatal y después permanece latente hasta la pubertad, momento en el que algún mecanismo desconocido pone en marcha la degeneración de cierta población neuronal. Las anomalías

FIGURA 16.8 Edad de manifestación de los primeros signos psicóticos en pacientes con esquizofrenia
(Basado en datos de Häfner et al., 1993.)

cerebrales que se desarrollan en la etapa prenatal explican los problemas de conducta social y el deficiente rendimiento escolar que se observan en quienes más tarde padecerán esquizofrenia. Luego, algo después de la pubertad, cuando ocurren en el cerebro muchos cambios evolutivos, tiene lugar una degeneración más grave y comienzan a aparecer los síntomas de esquizofrenia.

En un estudio de Thompson y cols. (2001) se encontraron pruebas concluyentes de pérdida de sustancia gris cortical durante la adolescencia en pacientes con comienzo temprano de esquizofrenia. Los investigadores utilizaron la técnica de RM para estimar el volumen de la sustancia gris de la corteza cerebral con un intervalo de 2 años en pacientes con esquizofrenia y en sujetos de un grupo de referencia. La adolescencia es un periodo en el que ocurre una «poda sináptica» en el cerebro, y las imágenes de RM pusieron de manifiesto la supuesta pérdida de sustancia gris cortical de aproximadamente un 0,5-1 % en los sujetos que no padecían esquizofrenia, mientras que la pérdida de tejido era aproximadamente dos veces mayor en los sujetos con esquizofrenia. La degeneración comenzaba en el lóbulo parietal, y de ahí la oleada de destrucción continuaba en dirección rostral, llegando al lóbulo temporal, la corteza somatosensitiva y motora y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl). Un estudio posterior del mismo laboratorio (T. D. Cannon y cols., 2002) comparó la sustancia gris cortical en los encéfalos de parejas de gemelos monocigóticos discordantes respecto a la esquizofrenia. Los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos, de modo que las diferencias en su corteza prefrontal estarán relacionadas presuntamente con la presencia o ausencia de esquizofrenia. Los investigadores descubrieron que varias regiones de la corteza, especialmente la CPFdl, eran menores en los gemelos con esquizofrenia (el próximo apartado se ocupa más detalladamente de esta parte del encéfalo). En las imágenes mostradas en la Figura 16.9, los colores «más cálidos» que el azul indican regiones en las que el promedio de la diferencia entre gemelos esquizofrénicos y no esquizofrénicos alcanzaba la significación estadística (véase la ***Figura 16.9***).

Los datos expuestos hasta aquí indican que la causa más importante de la esquizofrenia es una alteración del desarrollo cerebral prenatal normal, que, en la mayoría de los casos, finalmente se manifiesta después de la pubertad, y posiblemente los factores genéticos hacen que algunos fetos sean más sensibles a sucesos que pueden perjudicar el desarrollo. Además, los daños causados por complicaciones obstétricas pueden desembocar en esquizofrenia incluso sin que existan factores hereditarios. El efecto de estos factores se refleja en el desarrollo cortical, y quizás también en la actividad alterada de sinapsis dopaminérgicas.

booksmedicos.org

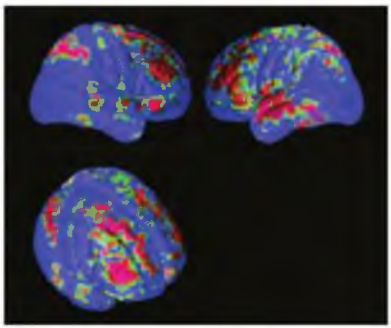


FIGURA 16.9 Sustancia gris cortical en gemelos monocigóticos discordantes respecto a la esquizofrenia

Las imágenes muestran regiones de la corteza cerebral que eran más pequeñas en los encéfalos de personas esquizofrénicas, comparados con sus gemelos sin esta enfermedad, dato indicativo de que estas regiones se ven afectadas por el trastorno. Los colores «más cálidos» que el azul señalan regiones donde la diferencia media entre los dos grupos de gemelos alcanzó la significación estadística.

(Tomado de D., Thompson, P. M., van Erp, T. G., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2002, 99, 3228-3233.)

RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS: FUNCIÓN DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Sabemos que en la esquizofrenia existen síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los positivos pueden deberse a hiperactividad de sinapsis dopaminérgicas, mientras que los negativos y cognitivos a cambios evolutivos o degenerativos en el cerebro. ¿Existe una relación entre estas categorías de síntomas esquizofrénicos? Se ha acumulado una considerable cantidad de datos que indican que, en efecto, es así.

Los datos científicos revisados en el apartado anterior indican que la esquizofrenia está asociada con anomalías en múltiples partes del encéfalo, especialmente en la corteza prefrontal. Weinberger (1988) fue quien primero sugirió que los síntomas negativos de la esquizofrenia se deben básicamente a **hipofrontalidad**, o disminución de actividad de los lóbulos frontales —en concreto, de la CPFdl—. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen un rendimiento deficiente en pruebas neuropsicológicas sensibles al daño prefrontal. La Figura 16.10 muestra imágenes de RMf mixta, procedentes de un estudio de McDonald y cols. (2005), de sujetos con esquizofrenia y sujetos de referencia normales, mientras estaban realizando una tarea que requería concentración y atención centrada en un estímulo. Como se puede apreciar, la CPFdl estaba activada en los sujetos normales, pero no en los sujetos con esquizofrenia (véase la ***Figura 16.10***).

¿Qué podría producir la hipofrontalidad observada en tantos estudios? Como se explicó al revisar la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, los agonistas de la dopamina, como la cocaína y las anfetaminas, pueden provocar los síntomas positivos de esquizofrenia. Otras dos sustancias, la PCP (fenciclidina, también conocida como «polvo de ángel») y la ketamina *(Special K)*, pueden causar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia (Adler y cols., 2000; Lahtí y cols., 2001; Avila y cols., 2002). Puesto que la PCP y la ketamina inducen el espectro completo de síntomas de la esquizofrenia, muchos investigadores piensan que, estudiando los efectos fisiológicos y comportamentales de estas sustancias, se contribuirá a resolver el enigma de la esquizofrenia.

Los síntomas negativos y cognitivos que producen la ketamina y la PCP al parecer se deben a una disminución de la actividad metabólica de los lóbulos frontales. Jentsch y cols. (1997) administraron PCP a monos dos veces al día durante 2 semanas. Luego, 1 semana después, examinaron el rendimiento de los animales en

▷ **hipofrontalidad** Disminución de actividad de la corteza prefrontal. Se cree que es la causa de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

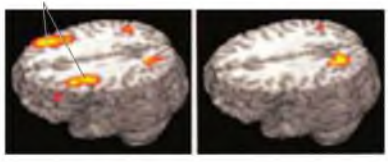


FIGURA 16.10 Hipofrontalidad en la esquizofrenia

Imágenes de RM funcional mixta de sujetos con esquizofrenia y sujetos de referencia normales obtenidas mientras realizaban una tarea que requería concentración y atención centrada en un estímulo. En los sujetos con esquizofrenia se observó escasa activación de la corteza prefrontal dorsolateral (hipofrontalidad).

(Tomado de MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., Barch, D. M., Holmes, A. J., Stenger, V. A., and Cohen, J. D. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 475-484. Reproducido con autorización del American Journal of Psychiatry. Copyright © 2005 American Psychiatric Association.)

booksmedicos.org

una tarea que implica alcanzar una pieza de comida evitando una barrera, tarea que realizan deficientemente los monos con lesiones en la corteza prefrontal. Los monos normales la realizaron bien, mientras que los que habían sido tratados con PCP mostraron un déficit grave (véase la ***Figura 16.11***).

Como recordará del Capítulo 4, la PCP es un antagonista indirecto de los receptores NMDA (al igual que la ketamina). Al inhibir la actividad de los receptores NMDA, la PCP suprime la actividad de varias regiones del cerebro —en especial, de la CPFdl—. Estas sustancias disminuyen, asimismo, el nivel de utilización de dopamina en dicha región (Ellsworth y cols., 2008), posiblemente como resultado de su efecto inhibidor sobre los receptores NMDA. La hipoactividad de los receptores NMDA y los dopaminérgicos parece jugar un importante papel en la producción de síntomas negativos y cognitivos: la supresión de estos receptores causa hipofrontalidad, la cual parece ser la causa primordial de estas dos categorías de síntomas.

También hemos mencionado que el fármaco antipsicótico atípico clozapina alivia los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia; e igualmente reduce los síntomas psicóticos desencadenados por la ketamina en los seres humanos (Malhotia y cols., 1997) (Debido a sus efectos tóxicos, la PCP normalmente no se utiliza en estudios con sujetos humanos.) En un estudio con monos, Youngren y cols. (1999) descubrieron que la inyección de clozapina, que produce una *reducción* de la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico, efecto que parece reducir los síntomas positivos,

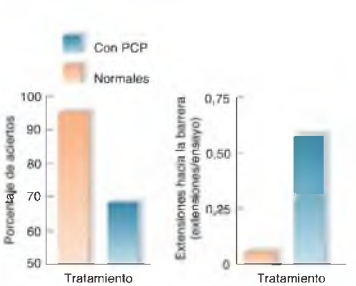


FIGURA 16.11 Tratamiento crónico con PCP y perseveración

Efectos de 2 semanas de tratamiento con PCP sobre el rendimiento de monos en una tarea de alcanzar un objeto evitando una barrera. Un e evado número de extensiones del brazo hacia la barrera que impide cogerlo es señal de perseveración en una respuesta incorrecta.

(Basado en datos de Jentsch et al., 1997.)

también provoca un *aumento* de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, lo que aparentemente aminora los síntomas negativos y cognitivos.

Mencioné anteriormente que una mutación del gen *DISC1* es una causa genética conocida de esquizofrenia. Niwa y cols. (2010) inyectaron en fetos de ratones un ARN de interferencia pequeño (ARNsi) dirigido al gen *DISC1* en las células progenitoras de la zona ventricular. (Recordará del Capítulo 3 que estas células progenitoras dan lugar a las neuronas encefálicas.) Esta técnica suprime la expresión de *DISC1* en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal durante la última semana del desarrollo fetal. Inicialmente, estas neuronas parecían normales, pero alrededor de la pubertad se observaron anomalías en las características fisiológicas de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal y en la estructura de sus espinas dendríticas. También empezaron a aparecer alteraciones en el sistema dopaminérgico mesocortical que se proyecta a la corteza prefrontal, con el resultado de una concentración menor de dopamina en esta región. Mientras se estaban produciendo estos cambios, comenzaron a ser aparentes anomalías conductuales parecidas a las de la esquizofrenia. Estos hallazgos indican que las alteraciones de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal constituyen la causa primaria del proceso que conduce a la esquizofrenia (véase la ***Figura 16.12***).

Los hallazgos de otro estudio respaldan una hipótesis diferente, aquella que establece que las anomalías del sistema dopaminérgico estriado podrían ser la causa primaria del proceso que desemboca en la esquizofrenia. Lewis, Hashimoto y Volk (2005) revisaron los indicios de que la hipofrontalidad observada en estos pacientes se debe, aparentemente, a deficiencias en la transmisión gabaérgica inhibidora en la CPFdl que alteran los ritmos eléctricos normales generados en esta región. Li y cols. (2011) emplearon un vector vírico genéticamente modificado para insertar genes en el estriado de ratones (estriado dorsal y núcleo *accumbens* incluidos) que aumentaban la producción de receptores dopaminérgicos D_2 en esa zona. Al igual que sucedía en el estudio de Niwa y sus colaboradores, esta intervención causa el desarrollo de alteraciones conductuales características de la esquizofrenia, además de una actividad anormal de la CPFdl, debido a la deficiente transmisión gabaérgica inhibidora en esta región (véase la ***Figura 16.13***).

Los datos de investigación presentados en este subapartado explican por qué los fármacos antiesquizofrénicos «clásicos» no reducen los síntomas negativos y cognitivos: una de las causas de estos síntomas es la disminución de actividad de los receptores dopaminérgicos en la corteza prefrontal, y las sustancias que bloquean los receptores dopaminérgicos podrían, en todo caso, agravar esos síntomas. ¿Qué diferencia hay en los fármacos antipsicóticos atípicos más recientes que les permiten reducir las tres categorías de síntomas esquizofrénicos?

booksmedicos.org

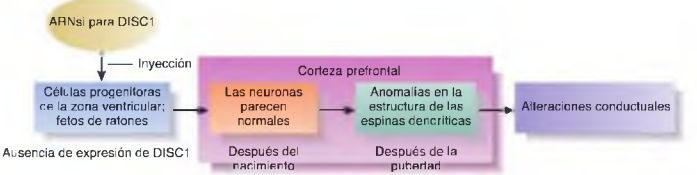


FIGURA 16.12 Función del DISC1 en el desarrollo de esquizofrenia
Niwa y cols. (2010) inyectaron un ARNsi que impedía la expresión de DISC1 en células progenitoras de la zona ventricular en fetos de ratones. Aunque las neuronas de la corteza prefrontal parecían normales al nacimiento, desarrollaron anomalías en las espinas dendríticas después de la pubertad que condujeron a alteraciones conductuales parecidas a las esquizofrénicas. En las personas, los síntomas de esquizofrenia aparecen habitualmente después de la pubertad.

Los fármacos antipsicóticos atípicos parecen lograr lo imposible: aumentan la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal y la reducen en el sistema mesolímbico. Examinemos la acción de un fármaco antipsicótico denominado «de tercera generación», el *aripiprazol* (Winans, 2003; Lieberman, 2004). El aripiprazol actúa como *agonista parcial* de los receptores dopaminérgicos. Un **agonista parcial** es una sustancia que tiene una afinidad muy alta por un receptor determinado, pero activa dicho receptor menos que un ligando normal. Esto significa que, en un paciente con esquizofrenia, el aripiprazol actúa como antagonista en el sistema mesolímbico, donde hay una alta concentración de dopamina, pero actúa como agonista en regiones como la corteza prefrontal, donde la cantidad de dopamina es escasa. Dicha acción parece explicar la capacidad del aripiprazol para reducir las tres categorías de síntomas esquizofrénicos (véase la ***Figura 16.14***).

Antes de concluir este apartado, nos gustaría mencionar un detalle interesante que podría tener cierta importancia respecto a las causas de la esquizofrenia. Como se mencionó, la ketamina y la PCP tienen efectos similares. La ketamina se utiliza como anestésico en niños y animales, pero no se suele emplear como anestésico en seres humanos adultos, porque provoca episodios psicóticos cuando la persona se despierta tras la intervención quirúrgica. La ketamina no tiene este efecto en niños prepuberales y la administración de PCP no causa daños en el cerebro de las ratas hasta que los animales llegan a la pubertad (Marshall y Longnecker,

agonista parcial Fármaco que tiene una afinidad muy alta por un determinado receptor, pero activa dicho receptor menos de lo que lo hace el ligando normal. Actúa como agonista en regiones de baja concentración del ligando normal y como antagonista en regiones de alta concentración.

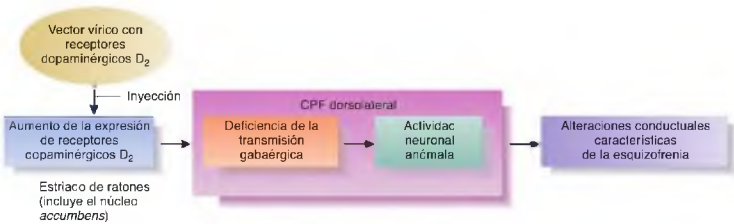


FIGURA 16.13 Función de los receptores dopaminérgicos D_2 en el desarrollo de esquizofrenia
Li y cols. (2011) emplearon un vector vírico para aumentar la expresión de los receptores dopaminérgicos D_2 en el estriado de ratones. Como resultado, la transmisión gabaérgica disminuyó en la corteza prefrontal dorsolateral, y la actividad neuronal anómala de esa zona condujo a alteraciones conductuales características de la esquizofrenia.

booksmedicos.org

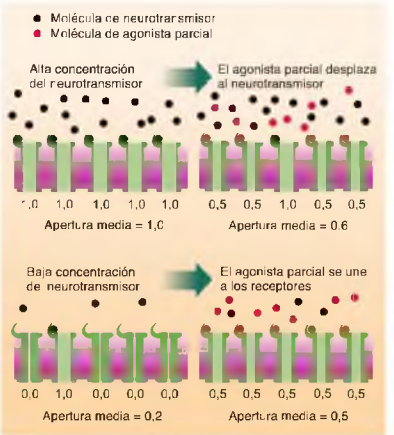


FIGURA 16.14 Efectos de un agonista parcial

Efectos diferenciales de un agonista parcial en regiones de alta y baja concentración del ligando normal. Los números debajo de cada receptor indican el grado de apertura del canal iónico: 1 = totalmente abierto, 0 = completamente cerrado. Los agonistas parciales disminuyen la apertura media cuando la concentración extracelular del neurotransmisor es alta, y la aumentan cuando la concentración es baja.

1990; Stone, Morrison, y Pilowsky, 2007). No se sabe por qué la ketamina (y probablemente la PCP) provoca conductas psicóticas solo en los adultos. Tal vez la explicación se relacione con el hecho de que los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan asimismo tras la pubertad. (Cualquier cambio evolutivo que ocurra después de la pubertad que haga al cerebro vulnerable a los efectos psicóticos de los antagonistas de receptores NMDA puede igualmente relacionarse con la aparición de síntomas esquizofrénicos en dicho periodo.)

Farber y cols. (1995) hallaron que dosis elevadas de otro antagonista del receptor NMDA indirecto, el MK-801, producía anomalías cerebrales en ratas adultas, pero no en ratas prepuberales. Entre la pubertad y la plenitud de la edad adulta, el cerebro de los animales se hacía cada vez más sensible a los efectos de la sustancia. Estos datos refuerzan la hipótesis de que cambios evolutivos que comienzan en torno a la pubertad pueden intervenir en la evolución de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad enigmática y grave que ha suscitado ingeniosas hipótesis y muchos estudios. Algunas hipótesis han resultado ser falsas; otras todavía no se han contrastado debidamente. Es posible que las investigaciones futuras encuentren que todas estas hipótesis (incluidas las aquí revisadas) son erróneas, o que una de las que aquí no se han mencionado sea la correcta. No obstante, las investigaciones recientes nos han impresionado y creemos que existen fundadas esperanzas de encontrar las causas de la esquizofrenia en un futuro próximo. Junto con el descubrimiento de las causas, confiamos descubrir los métodos de prevención, no solo los de tratamiento.

RESUMEN INTERMEDIO

Esquizofrenia

En los últimos años, los investigadores han avanzado considerablemente en el conocimiento de la fisiología de los trastornos mentales, pero todavía quedan muchos enigmas por resolver. La esquizofrenia consta de síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los primeros implican una conducta extraña y los dos últimos la ausencia o deficiencia de alguna conducta normal. Puesto que la esquizofrenia tiene un carácter marcadamente hereditario, ha de tener una base biológica. Los datos existentes indican que no todos los casos se deben a factores hereditarios, y muchas personas que al parecer son portadoras de «genes de la esquizofrenia» no llegan a padecerla. Datos recientes sugieren que la edad del padre es un factor que influye en la esquizofrenia, supuestamente debido a la mayor probabilidad de mutaciones en los cromosomas de las células que producen los espermatozoides. Una amplia gama de mutaciones poco frecuentes o factores epigenéticos pueden predisponer a la esquizofrenia, y algunos investigadores sospechan que ciertos genes que afectan a la vulnerabilidad a la esquizofrenia están implicados en la producción de ARN no codificante, el cual desempeña importantes funciones reguladoras.

La hipótesis dopaminérgica, inspirada por el hallazgo de que los antagonistas dopaminérgicos

booksmedicos.org

alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que los agonistas dopaminérgicos los aumentan o incluso los producen, sostiene que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a hiperactividad de las sinapsis dopaminérgicas en el sistema mesolímbico, el cual se dirige al núcleo *accumbens* y la amígdala. La implicación de la dopamina en el refuerzo podría explicar razonablemente los efectos positivos de la esquizofrenia: pensamientos indebidamente reforzados podrían persistir y convertirse en delirios. No hay pruebas de que se libere una cantidad excesivamente alta de dopamina en condiciones de reposo, pero los estudios con TEP indican que la administración de anfetaminas causa una mayor liberación de dopamina en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Los datos indican que en estos puede haber una cantidad ligeramente aumentada de receptores dopaminérgicos D_2, pero este aumento no parece jugar un papel importante en la incidencia de la esquizofrenia. El hecho de que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia no se alivien con fármacos antipsicóticos «clásicos» supone un problema no resuelto para la hipótesis dopaminérgica. Además, estos fármacos provocan efectos secundarios parkinsonianos (por lo general, transitorios) y, a menudo, en pacientes que reciben tratamientos a largo plazo, discinesia tardía. Es mucho menos probable que los fármacos antipsicóticos atípicos, entre ellos clozapina, risperidona, olanzapina, ciprasidona y aripiprazol, produzcan efectos secundarios parkinsonianos y, al parecer, no producen discinesia tardía. Además, estos fármacos reducen tanto los síntomas positivos como los negativos, y disminuyen los síntomas de algunos pacientes a quienes no les beneficia la medicación antipsicótica tradicional.

Las exploraciones con RM y los signos de afectación neurológica indican que los pacientes con esquizofrenia tienen anomalías cerebrales. Los estudios epidemiológicos de la esquizofrenia señalan que la estación del año en que se nace, las epidemias víricas durante el embarazo, un clima frío, la alta densidad de población y la malnutrición prenatal son todos ellos factores que contribuyen a que ocurra la esquizofrenia. El periodo de mayor susceptibilidad parece darse durante el segundo trimestre de la gestación. La carencia de vitamina D, debida a exposición insuficiente a la luz solar o a ingesta insuficiente de esta vitamina, puede explicar, al menos en parte, los efectos de la estación del año en que se nace, la densidad de población, el clima frío y la nutrición de la madre. Las complicaciones obstétricas aumentan, asimismo, el riesgo de padecer esquizofrenia, incluso en personas que no tienen antecedentes familiares del trastorno. Por otra parte, las grabaciones en vídeo de niños pequeños que han llegado a padecer esquizofrenia revelan la existencia temprana de movimientos y expresiones faciales anómalos. Otros datos son el aumento de tamaño de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo y el menor tamaño del hipocampo en el miembro con esquizofrenia de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia. El aumento de la tasa de concordancia de los gemelos monocigóticos univitelinos es una prueba más de que los factores hereditarios y los factores ambientales prenatales pueden interactuar.

Los síntomas de esquizofrenia suelen manifestarse poco después de la pubertad, cuando en el cerebro están ocurriendo importantes cambios madurativos. Algunos investigadores opinan que el proceso patológico de la esquizofrenia comienza en la etapa prenatal, permanece latente hasta la pubertad y después provoca un periodo de degeneración neural que hace que aparezcan los síntomas.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia, al parecer, son consecuencia de la hipofrontalidad (disminución de actividad de la corteza prefrontal dorsolateral), la cual puede deberse a un descenso de la liberación de dopamina en dicha región. Los pacientes con esquizofrenia tiene un bajo rendimiento en tareas que requieren la actividad de la corteza prefrontal, y los estudios de neuroimagen funcional indican que en esta región hay un bajo grado de actividad cuando los pacientes intentan realizar dichas tareas.

La PCP y la ketamina inducen tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. La administración prolongada de PCP a monos afecta su ejecución de una tarea que implica a la corteza prefrontal. Además, la alteración se relaciona con la disminución de actividad dopaminérgica prefrontal provocada por la sustancia. Los datos sugieren que la hipofrontalidad ocasiona un aumento de actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, causando así los síntomas positivos de la

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

esquizofrenia. Las conexiones entre la corteza prefrontal y el área tegmental ventral parecen ser las responsables de este fenómeno. La clozapina reduce la hipofrontalidad, aumenta el rendimiento de los monos en tareas de alcanzar objetos y disminuye la liberación de dopamina en el área tegmental ventral —e igualmente disminuye tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia—. Un fármaco antipsicótico atípico aún más reciente, el aripiprazol, actúa como agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, aumentando su activación en las regiones que contienen escasa dopamina (como la corteza prefrontal) y disminuyéndola en las regiones que contienen una cantidad excesiva de dopamina (como el núcleo *accumbens*).

La PCP y la ketamina actúan como antagonistas indirectos de los receptores NMDA. La glicina, la D-serina y la sarcosina, agonistas de los receptores NMDA, reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia; esto aporta un apoyo adicional al modelo PCP de este trastorno. La ketamina produce reacciones psicóticas en adultos, pero no en niños. Igualmente, la PCP provoca anomalías cerebrales en las ratas adultas, pero no en las jóvenes. Estas discrepancias podrían relacionarse con los evidentes cambios cerebrales que originan la aparición de los síntomas de esquizofrenia tras la pubertad.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Supongamos que una mujer joven con esquizofrenia insiste en vivir en la calle y se niega a tomar medicación antipsicótica. Está gravemente desequilibrada, mal alimentada y con frecuencia se droga por vía intravenosa, lo que la expone al riesgo de contraer sida. Sus padres han intentado que busque ayuda, pero ella cree que están confabulados en su contra. Supongamos, además, que podemos predecir con un 90 % de precisión que morirá en el plazo de pocos años. No es violenta y nunca ha hablado de suicidarse, de modo que no podemos probar que su conducta constituya una amenaza para sí misma o para los demás. ¿Deberían sus padres forzarla a recibir tratamiento o tiene ella absoluto derecho a que la dejen sola, incluso si tiene una enfermedad mental?

Trastornos afectivos graves

Afecto, como sustantivo, se refiere a los sentimientos o las emociones. Así como el síntoma primordial de la esquizofrenia consiste en una alteración del pensamiento, los trastornos afectivos graves (también llamados *trastornos del estado de ánimo*) se caracterizan por una alteración del sentimiento.

Descripción

Los sentimientos y las emociones son una parte esencial de la existencia humana: representan nuestra evaluación de lo que sucede en nuestra vida. En un sentido muy real, se puede decir que los sentimientos y las emociones son lo que constituye la vida humana. El estado emocional de la mayoría de nosotros refleja lo que nos está pasando: nuestros sentimientos están ligados a los acontecimientos del mundo real y, por lo general, son el resultado de evaluaciones reflexivas de la importancia que dichos acontecimientos tienen para nuestra vida. Pero, en algunas personas, los afectos se desvinculan de la realidad. Ellos tienen sentimientos de euforia extrema *(manía)* o de desesperación *(depresión)* que no están justificados por lo que sucede en su vida. Por ejemplo, la depresión que acompaña la pérdida de un ser querido es normal, pero la depresión que se convierte en un estilo de vida —y no responde a los esfuerzos de empatía de amigos y parientes o incluso a la psicoterapia— es patológica. La prevalencia estimada de la depresión es de un 3 % en los hombres y de un 7 % en las mujeres, lo que la convierte en la cuarta causa de discapacidad (Kessler y cols., 2003).

Hay dos tipos principales de trastornos afectivos graves. El primero se caracteriza por periodos de manía y depresión que se van alternando —un estado que se denomina **trastorno bipolar**—. Este trastorno afecta más o menos por igual a hombres y mujeres. Los episodios de manía pueden durar unos pocos días o varios meses, pero habitualmente perduran unas cuantas semanas. El trastorno bipolar es a menudo grave, invalidante y resistente al tratamiento (Chen, Henter y Manji, 2010). Los episodios de depresión que les siguen, por lo general, persisten tres veces más que los de manía. El segundo tipo es el **trastorno depresivo mayor (TDM),** que se caracteriza por depresión sin manía. Esta depresión puede ser continua, sin periodos de mejoría, o, lo que es más frecuente, puede consistir en episodios depresivos. La manía sin periodos de depresión ocurre algunas veces, pero es poco frecuente.

trastorno bipolar Grave trastorno del estado de ánimo caracterizado por periodos cíclicos de manía y depresión.

trastorno depresivo mayor (TDM) Grave trastorno del estado de ánimo que consiste en depresión que no remite o periodos de depresión que no alternan con periodos de manía.

booksmedicos.org

Las personas gravemente deprimidas suelen sentirse extremadamente indignas y tienen intensos sentimientos de culpabilidad. Los trastornos afectivos son peligrosos: una persona que padece un trastorno afectivo grave corre un riesgo considerable de suicidarse. Según Chen y Disalver (1996), el 15,9 % de las personas con TDM y el 29,2 % de las personas con trastorno bipolar intentan suicidarse. Schneider, Muller y Phillip (2001) encontraron que el índice de mortalidad por causas no naturales (no todos los suicidios se diagnostican como tales) en personas con un trastorno afectivo era 28,8 veces más alto de lo esperado en personas de la misma edad en la población general.

Las personas deprimidas tienen muy poca energía y se mueven y hablan lentamente, a veces llegan a estar casi aletargados. Otras veces pueden deambular inquietas y sin rumbo. Pueden llorar mucho. No son capaces de sentir placer, pierden la motivación por la comida y el sexo. Tienen alteraciones del sueño: por lo general, les cuesta conciliar el sueño y se despiertan pronto, resultándoles difícil volver a dormirse. Incluso disminuyen sus funciones corporales: a menudo tienen estreñimiento y una disminución de la secreción de saliva.

> [Un psiquiatra] me preguntó si tenía ideas suicidas y yo, de mala gana, le dije que sí. No di más detalles, ya que no parecía que hiciera falta; no le dije que en verdad muchos de los utensilios de mi casa se habían convertido en posibles medios para mi propia destrucción: las vigas del desván (y un arce o dos en el exterior) en un medio para colgarme, el garaje en un lugar para inhalar monóxido de carbono, la bañera en una vasija para recibir el flujo de mis arterias seccionadas. Para mí, los cuchillos de cocina en sus estantes no tenían más que una finalidad. Morir de un ataque al corazón me parecía particularmente atrayente, librándome de alguna manera de responsabilidad activa, y había fantaseado provocarme una neumonía —una larga y helada caminata en manga corta por un bosque lluvioso—. No se me había pasado por alto un ostensible accidente... poniéndome frente a un camión en la autopista cercana... Ideas tan horribles, que hacen estremecerse a la gente sencilla, son para las mentes profundamente deprimidas lo que los sueños lascivos diurnos son para las personas con una vigorosa sexualidad (Styron, 1990, pp. 52-53).

Los episodios de manía se caracterizan por una sensación de euforia que no parece estar justificada por las circunstancias. El diagnóstico de la manía es, en parte, una cuestión de grado: no se consideraría patológico el entusiasmo y el gusto por la vida. Quienes padecen manía por lo general hablan y se mueven sin cesar. Saltan de un tema a otro y a menudo tienen delirios, pero no presentan la grave desorganización del pensamiento que se observa en la esquizofrenia. Suelen estar convencidos de su propia importancia y suelen enfadarse o ponerse a la defensiva si se les contradice. Con frecuencia pasan largos periodos sin dormir, trabajando frenéticamente en proyectos que muchas veces no son realistas. (Algunas veces, su trabajo es productivo; George F. Händel escribió *El Mesías*, una de las obras maestras de la música coral, durante uno de sus periodos de manía.)

Herencia

Los datos existentes indican que la tendencia a padecer un trastorno afectivo es un rasgo hereditario. (Para una revisión, véase Hamet y Tremblay, 2005.) Por ejemplo, Rosenthal (1971) halló que los parientes cercanos de quienes sufren una psicosis afectiva tienen una probabilidad 10 veces mayor de llegar a padecer este trastorno que las personas que no tienen parientes afectados. Gershon y cols. (1976) observaron que, si un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos padecía un trastorno afectivo, la probabilidad de que el otro gemelo estuviera igualmente afectado era del 69 %. Por el contrario, la tasa de concordancia para los gemelos dicigóticos era solo del 13 %. El hecho de que los trastornos afectivos se puedan heredar implica que tienen una base fisiológica.

Los estudios genéticos han encontrado pruebas de que genes de varios cromosomas pueden ser responsables de que se produzca un trastorno afectivo, pero los hallazgos de la mayoría de los primeros estudios de ligamiento no se han replicado (Hamet y Tremblay, 2005). Una revisión de los estudios de asociación en todo el genoma (Terracciano y cols., 2010) encontró que el *gen RORA*, implicado en el control de los ritmos circadianos, mostraba la asociación más potente con la presencia de trastorno depresivo mayor. Los datos científicos indican que otro gen, *GRM8*, que codifica un receptor metabólico del glutamato, también podría estar involucrado. McGrath y cols. (2009) describieron que *RORB*, otro gen del reloj, se asocia con el trastorno bipolar de ciclos rápidos observado en niños. Como veremos en próximas secciones del capítulo, las alteraciones del sueño y los ritmos circadianos tal vez participen en el desarrollo de trastornos afectivos.

Estación de nacimiento

Como vimos en el apartado dedicado a la esquizofrenia, la estación de nacimiento es importante en la incidencia de esta enfermedad. En concreto, las personas nacidas al final del invierno o comienzos de la primavera tienen más probabilidades de sufrir esquizofrenia que aquellos que celebran su cumpleaños en otras fechas.

booksmedicos.org

Una explicación propuesta de este fenómeno es que el segundo trimestre de la gestación (periodo crítico del desarrollo fetal) coincida con la temporada invernal de la gripe. En la incidencia de depresión mayor se observa también estacionalidad, pero de distinto signo. Dôme y cols. (2010) estudiaron la estación de nacimiento de 80.000 personas que se suicidaron en Hungría en la década de los treinta, principios y mediados de los cuarenta, y 1969 (Hungría tiene una de las tasas de suicidio más altas del mundo). La incidencia de suicidio era significativamente mayor en los nacidos en verano, con el máximo en julio (véase la ***Figura 16.15***). Hasta la fecha, no hay explicación para este fenómeno.

Tratamientos biológicos

Hay varios tratamientos biológicos experimentales y confirmados para el tratamiento depresivo grave: los inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), los fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina o serotonina o interfieren los receptores NMDA, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal, la estimulación profunda del cerebro, la estimulación del nervio vago, la terapia de luz brillante (fototerapia) y la privación del sueño. (La fototerapia y la privación de sueño se discuten más adelante, en otro apartado de este capítulo.) El trastorno bipolar puede tratarse con litio y ciertos fármacos anticonvulsivos. El hecho de que estos trastornos suelan responder al tratamiento biológico proporciona una prueba adicional de que tienen una base fisiológica. Además, el hecho de que el litio sea eficaz para tratar el trastorno afectivo bipolar, pero no el trastorno depresivo grave, sugiere que existe una diferencia fundamental entre estas dos enfermedades (Soares y Gershon, 1998).

Antes de la década de los cincuenta no había ningún tratamiento farmacológico eficaz para la depresión, pero a finales de la década de los cuarenta los médicos se dieron cuenta de que algunos fármacos utilizados para tratar la tuberculosis parecían mejorar el estado de ánimo de los pacientes. Posteriormente, los investigadores descubrieron que un derivado de estos fármacos, la iproniacida, reducía los síntomas de la depresión psicótica (Crane, 1957). La iproniacida inhibe la actividad de la MAO, la cual destruye el exceso de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de las terminales nerviosas. Así pues, este fármaco aumenta la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina. Pronto se descubrieron otros inhibidores de la MAO. Desafortunadamente, estos fármacos pueden tener efectos secundarios nocivos, por lo que deben utilizarse con precaución.

Afortunadamente, pronto se descubrieron otro tipo de fármacos antidepresivos que no tenían dichos efectos colaterales, los **antidepresivos tricíclicos.** Se observó que estos fármacos inhiben la recaptación de 5-HT y de noradrenalina por parte de las terminales nerviosas. Al retrasar la recaptación, mantienen al neurotransmisor en contacto con los receptores postsinápticos, prolongando así los potenciales postsinápticos. Por lo tanto, ambos tipos de fármacos, los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos, son agonistas monoaminérgicos.

Desde la invención de los antidepresivos tricíclicos se han elaborado otros fármacos con efectos similares. Los más importantes son los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),** cuyo nombre describe su acción. Estos fármacos —por ejemplo, la fluoxetina (Prozac), el citalopram (Celexa) y la paroxetina (Paxil)— se prescriben mucho debido a sus propiedades antidepresivas y a su capacidad de reducir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y de las fobias sociales (descritos en el Capítulo 17). Recientemente se han obtenido otro tipo de fármacos antidepresivos, los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN),** que hacen lo que su nombre indica. Estos incluyen el milnaciprán, la duloxetina y la venlafaxina, cuyos efectos relativos sobre los transportadores de 5-HT y de NA son 1:1, 1:10 y 1:30, respectivamente (Stahl y cols., 2005). Los ISRS e IRSN tienen menos acciones inespecíficas y, por lo tanto, menos efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos.

FIGURA 16.15 Suicidio y estación de nacimiento
Incidencia de suicidio según el mes de nacimiento en 80.000 personas que se suicidaron en Hungría a mediados del siglo XX.
(Basado en datos de Dôme et al., 2010.)

antidepresivo tricíclico Tipo de fármaco que se utiliza para tratar la depresión. Inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero también afecta a otros neurotransmisores. Llamado así por su estructura molecular.

inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) Fármaco antidepresivo que inhibe específicamente la recaptación de serotonina sin afectar a la recaptación de otros neurotransmisores.

inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) Fármaco antidepresivo que inhibe específicamente la recaptación de noradrenalina y serotonina sin afectar la recaptación de otros neurotransmisores.

booksmedicos.org

Otro tratamiento biológico para la depresión tiene una historia interesante. Al comienzo del siglo xx, un médico llamado Von Meduna advirtió que los pacientes con psicosis que también sufrían convulsiones epilépticas presentaban una mejoría inmediatamente después de cada crisis. Pensó que la violenta tormenta de actividad neural en el cerebro que constituye una crisis epiléptica de alguna manera mejoraba el estado mental del paciente, e ideó un medio para producir crisis utilizando un fármaco, pero el procedimiento era peligroso para los pacientes. En 1937, Ugo Cerletti, un psiquiatra italiano, desarrolló un procedimiento menos peligroso para producir crisis (Cerletti y Bini, 1938). Se había enterado de que en el matadero local aplicaban una descarga eléctrica en la cabeza de los animales antes de sacrificarlos: la electricidad, al parecer, producía una crisis que recordaba a una crisis epiléptica, por lo que decidió intentar el uso de la electricidad para producir crisis con mayor seguridad.

Cerletti ensayó el procedimiento con perros y encontró que una descarga eléctrica en el cráneo producía una crisis y los animales se recuperaban sin efectos adversos aparentes. Luego utilizó el procedimiento con seres humanos y lo encontró más seguro que el procedimiento químico que se utilizaba anteriormente. Como resultado de los experimentos de Cerletti, la **terapia electroconvulsiva (TEC)** se convirtió en un tratamiento habitual de las enfermedades mentales. Antes de aplicar la terapia electroconvulsiva a un paciente, se le anestesia y se le administra un fármaco similar al curare, el cual paraliza los músculos, previniendo así las lesiones que podrían producir las convulsiones. (Por supuesto, el paciente está conectado a un respirador hasta que se disipan los efectos de esta sustancia.) Se colocan electrodos sobre el cuero cabelludo del paciente (casi siempre en el hemisferio no dominante para el lenguaje a fin de evitar el perjuicio de la memoria de recuerdos verbales), y mediante una descarga eléctrica se desencadena una crisis convulsiva. Por lo general, un paciente recibe tres tratamientos a la semana hasta que se observa la máxima mejoría, lo que suele requerir entre seis y 12 tratamientos. La eficacia de la TEC se ha determinado mediante estudios con un grupo de referencia, en los cuales se anestesiaba a unos pacientes, pero no se les aplicaba la descarga eléctrica (Weiner y Kristal, 1994). Aunque la TEC se utilizó originalmente para tratar diversos trastornos, incluyendo la esquizofrenia, ahora se sabe que su utilidad se limita al tratamiento de la manía y la depresión (véase la ***Figura 16.16***).

El tratamiento con fármacos antidepresivos tiene ciertos efectos colaterales adversos, entre ellos náuseas, ansiedad, disfunción sexual y ganancia de peso. No obstante, el mayor problema es que en un porcentaje sustancial de pacientes el fármaco no alivia la depresión. Entre el 20 y el 40 % de los pacientes con un trastorno depresivo grave no responden significativamente al tratamiento inicial con antidepresivos. Cuando los pacientes no responden, los médicos prueban con fármacos diferentes. Algunos de estos pacientes responden finalmente al tratamiento, pero otros no, manifestando una **depresión resistente al tratamiento.** El motivo de que la lista de tratamientos biológicos que se presenta en el primer párrafo de este apartado sea tan larga es que no hay un tratamiento válido para todos los pacientes —y en el caso de algunos pacientes, no hay ninguno—. El hecho de que haya tantos pacientes con depresión resistente al tratamiento ha motivado a los investigadores para intentar obtener modos de aliviar los síntomas de estos pacientes que continúan sufriendo.

Figura 16.16 Paciente preparado para la terapia electroconvulsiva.
(Photo Researchers, Inc.)

Incluso cuando los pacientes con depresión responden al tratamiento con fármacos antidepresivos, no lo hacen inmediatamente: la mejoría de los síntomas por lo general no se observa antes de 2 o 3 semanas de tratamiento farmacológico. En contraposición, los efectos de la TEC son más rápidos. Unas cuantas convulsiones inducidas mediante TEC a menudo pueden sacar a una persona de una profunda depresión en pocos días. Los síntomas remiten en más del 50 %, pero las recaídas son frecuentes (Holtzheimer y Mayberg, 2011). Aunque el empleo prolongado y excesivo de la TEC causa daño cerebral, provocando un deterioro duradero de la memoria (Squire, 1974), si se utiliza prudentemente durante el intervalo de tiempo previo a que los fármacos antidepresivos ejerzan su efecto, sin duda se puede salvar la vida de algunos pacientes suicidas.

terapia electroconvulsiva (TEC) Breve descarga eléctrica que se aplica en la cabeza y provoca una convulsión eléctrica. Se utiliza con fines terapéuticos para aliviar la depresión grave

depresión resistente al tratamiento Trastorno depresivo mayor cuyos síntomas no se alivian después de probar con diferentes tratamientos.

booksmedicos.org

¿Cómo ejerce exactamente la TEC su efecto antidepresivo? Desde hace tiempo se sabe que las crisis convulsivas tienen un efecto anticonvulsivo: la TEC disminuye la actividad cerebral y eleva el umbral convulsivo en el cerebro, haciendo menos probable que ocurra otra crisis (Sackeim y cols., 1983; Nobler y cols., 2001). Estos cambios pueden también ser los que expliquen la reducción de los síntomas depresivos. No obstante, los datos científicos relativos a las características de los efectos antidepresivos de la TEC siguen siendo inconcluyentes (Bolwig, 2011).

Los investigadores han estudiado otro procedimiento destinado a proporcionar al menos algunas de las ventajas de la TEC sin correr el riesgo de deterioro cognitivo o pérdida de memoria. Como se explicó en el Capítulo 5, la estimulación magnética transcraneal (EMT) se lleva a cabo aplicando un fuerte campo magnético localizado en el cerebro, haciendo pasar una corriente eléctrica mediante una bobina colocada sobre el cuero cabelludo, de modo que el campo magnético induce una débil corriente eléctrica en el cerebro. Los resultados de varios estudios sugieren que, si se aplica EMT a la corteza prefrontal, se reducen los síntomas depresivos sin provocar efectos secundarios adversos evidentes (Padberg yMoller, 2003; Fitzgerald, 2004; Kito, Hasegawa y Koga, 2011). La mayoría de los estudios muestra una tasa de respuesta inferior al 30 %, y las tasas de recaída a largo plazo parecen similares a las observadas con la TEC (Holtzheimer y Mayberg, 2011).

Como vimos en el Capítulo 15, la estimulación eléctrica directa del núcleo subtalámico alivia notablemente los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Las investigaciones preliminares indican que la estimulación cerebral profunda (ECP) podría ser útil en la depresión resistente al tratamiento (Mayberg y cols., 2005; Lozano y cols., 2008). Mayberg y sus colaboradores implantaron electrodos de estimulación justo debajo de la **corteza cingulada anterior subcallosa** (o subgenual) **(CCA)**, una región de la corteza prefrontal medial. Si se observa una vista sagital del cuerpo calloso, se verá que la parte delantera de esta estructura se parece a una rodilla doblada —*genu*, en latín—. La CCA subcallosa se localiza debajo de la «rodilla» en la parte delantera del cuerpo calloso. La respuesta a la estimulación comienza pronto y aumenta con el tiempo. Un mes después de la intervención quirúrgica, el 35 % de los pacientes mejoró de sus síntomas, y un 10 % tuvo una remisión completa. Seis meses después de la intervención, el 60 % mostraba mejoría, y el 35 %, remisión.

La estimulación cerebral profunda también ha sido aplicada al núcleo *accumbens*. Recordará del Capítulo 13 que la dopamina liberada en esta región es esencial en el refuerzo y la respuesta a los estímulos placenteros. De hecho, los animales accionarán una palanca que cause estimulación de esta región. Como la depresión está caracterizada por tristeza, apatía y anhedonia, esta región parecía ser un blanco lógico para la ECP. Bewenick y cols. (2010) describieron que la ECP del núcleo *accumbens* sí reducía los síntomas de depresión en el 50 % de los pacientes resistentes al tratamiento que no habían respondido previamente a los fármacos, la psicoterapia o la TEC.

Otro tratamiento experimental para la depresión, la estimulación eléctrica del nervio vago, ofrece cierta esperanza de reducir los síntomas depresivos (Groves y Brown, 2005). La estimulación del nervio vago proporciona una forma indirecta de estimulación cerebral. Es indolora y no induce crisis —de hecho, el procedimiento se desarrolló originalmente como un tratamiento para *prevenir* las crisis en pacientes con trastornos convulsivos—. La estimulación se lleva a cabo mediante un dispositivo implantado, parecido al que se utiliza para la estimulación profunda excepto en que los electrodos de estimulación se conectan al nervio vago. Aproximadamente el 80 % de los axones que contiene el nervio vago son aferentes, por lo que la estimulación eléctrica de este activa varias regiones del tronco cerebral. Una revisión de la literatura existente, realizada por Daban y cols. (2008), concluyó que el procedimiento era prometedor para tratar a pacientes con depresión resistente al tratamiento, pero que se necesitaban más pruebas clínicas de doble ciego para confirmar su eficacia.

Como se mencionó antes, la mayoría de los fármacos antidepresivos que se utilizan en la actualidad actúan como agonistas noradrenérgicos o serotoninérgicos inhibiendo la recaptación de estos neurotransmisores. Los datos preliminares sugieren que un antagonista NMDA, la ketamina, puede aliviar los síntomas de la depresión resistente al tratamiento. Los estudios realizados con animales de laboratorio han encontrado que las inyecciones de ketamina reducen conductas similares a las que se observan en los seres humanos deprimidos, mientras que los estudios de neuroimagen con seres humanos sugieren que los pacientes con depresión tienen niveles altos de glutamato, lo cual sugiere que la interferencia en la transmisión glutamatérgica podría tener efectos terapéuticos (Yilmaz y cols., 2002; Sanacora y cols., 2004). Zarate y cols. (2006) administraron inyecciones de ketamina o placebo a pacientes con depresión resistente al tratamiento, y menos de 2 horas después de las inyecciones de ketamina, el 71 % de los pacientes mostraron una mejoría en sus síntomas, y el 29 %, una remisión. Esta respuesta positiva duró al menos 1 semana (véase la ***Figura 16.17***).

corteza cingulada anterior subcallosa (CCA subcallosa) Región de la corteza prefrontal medial localizada debajo de la «rodilla» en la parte delantera del cuerpo calloso. Interviene en los síntomas de la depresión.

booksmedicos.org

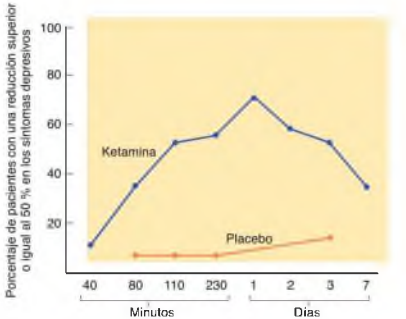


FIGURA 16.17 Tratamiento de la depresión con ketamina

El gráfico muestra los efectos de la ketamina sobre los síntomas de depresión.

(Basado en datos de Zarate et al., 2006.)

Junto a la TEC, la ketamina es un tratamiento muy eficaz, pero transitorio, para la depresión grave. Al igual que la TEC, el mejor objetivo terapéutico de la ketamina sería reducir la probabilidad de suicidio en pacientes gravemente deprimidos hasta que pueda hacer efecto otro tratamiento de acción más lenta. Desgraciadamente, y por definición, las personas con depresión resistente al tratamiento no han respondido a otros abordajes terapéuticos. Se recordará de la exposición de la esquizofrenia en un apartado anterior de este capítulo que la administración crónica de ketamina o de PCP, otro antagonista del NMDA, produce síntomas de esquizofrenia. Está claro, pues, que la depresión no se puede tratar administrando durante un tiempo prolongado ketamina en dosis altas, pero en una prueba de seguridad de la administración repetida de este compuesto, Rot y cols. (2010) describieron que la administración de seis perfusiones de una dosis moderada a lo largo de un periodo de 12 días producía un potente efecto antidepresivo, con efectos secundarios leves o transitorios. Los efectos beneficiosos duraron 19 días de media, y un paciente permaneció libre de síntomas más de 3 meses.

El efecto terapéutico del **litio,** el fármaco utilizado para aliviar los trastornos afectivos bipolares, es muy rápido. Este fármaco, que se administra en forma de carbonato de litio, muestra su mayor eficacia en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno afectivo bipolar; una vez que se ha suprimido el episodio de manía, por lo general esta no se sigue de depresión (Gerbino, Oleshansky y Gershon, 1978; Soares y Gershon, 1998). Muchos clínicos e investigadores se han referido al litio como el fármaco psiquiátrico milagroso: no suprime los sentimientos normales de las emociones, sino que permite que los pacientes sean capaces de sentir y expresar alegría y tristeza ante los acontecimientos cotidianos. Asimismo, tampoco altera los procesos intelectuales: muchos pacientes han recibido el fármaco de forma continuada durante años sin ningún efecto nocivo aparente (Fieve, 1979). Entre el 70 y el 80 % de los pacientes con trastorno bipolar presentan una respuesta positiva al litio en un periodo de 1 o 2 semanas (Price y Heninger, 1994).

El litio tiene efectos secundarios adversos y su índice terapéutico (la diferencia entre la dosis efectiva y una sobredosis) es bajo. Los efectos secundarios son temblor de manos, aumento de peso, excesiva producción de orina y sed. Las dosis tóxicas producen náuseas, diarrea, falta de coordinación motora, confusión y coma. Ya que el índice terapéutico es bajo, se deben controlar regularmente los niveles de litio en sangre para asegurarse de que el paciente no está recibiendo una sobredosis. Desgraciadamente, algunos pacientes no toleran los efectos secundarios del litio, y aún resulta más infortunado que el litio sea con mucho el tratamiento más eficaz del trastorno bipolar.

Los investigadores han observado que el litio tiene muchos efectos fisiológicos, pero todavía no han descubierto cuáles son los efectos farmacológicos que explican su capacidad de suprimir la manía (Phiel y Klein, 2001). Algunos sugieren que el fármaco estabiliza la población de ciertos tipos de receptores de neurotransmisores en el cerebro (especialmente, receptores serotoninérgicos), evitando así que se produzcan marcados cambios en la sensibilidad neural (Jope y cols., 1996). Otros han demostrado que el litio puede aumentar la producción de proteínas neuroprotectoras que ayudan a prevenir la muerte celular (Manji, Moore y Chen, 2001). De hecho, Moore y cols. (2000) hallaron que 4 semanas de tratamiento con litio para el trastorno bipolar aumentaban el volumen de sustancia gris cerebral en el cerebro del paciente, dato que sugiere que el litio facilita la proliferación neural o glial. Vimos en apartados anteriores del capítulo que la esquizofrenia puede estar causada por una mutación del gen *DISC1,* implicado normalmente en la neurogénesis, migración neuronal, funcionamiento de la densidad postsináptica en las neuronas excitadoras y funciones de las mitocondrias. Las investigaciones indican que el litio ejerce efectos sobre la función del *DISC1* en la densidad postsináptica. La mutación del *DISC1* aumenta la probabilidad de sufrir trastorno bipolar además de esquizofrenia, y el litio contrarresta aparentemente los efectos adversos de esta mutación (Brandon y cols., 2009; Flores y cols., 2011).

▷ **litio** Un elemento químico. El carbonato de litio se utiliza para tratar el trastorno bipolar.

booksmedicos.org

Hipótesis monoaminérgica

El hecho de que la depresión pueda tratarse eficazmente con inhibidores de la MAO y con fármacos que inhiben la recaptación de monoaminas sugirió **la hipótesis monoaminérgica:** la depresión se debe a un grado de actividad insuficiente de las neuronas monoaminérgicas. Puesto que los síntomas depresivos no responden a agonistas dopaminérgicos potentes como la anfetamina o la cocaína, la mayoría de los investigadores han centrado sus esfuerzos experimentales en las otras dos monoaminas: la noradrenalina y la serotonina.

Como se ha visto antes en este capítulo, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia está respaldada por el hecho de que los agonistas dopaminérgicos pueden producir los síntomas de la esquizofrenia y sus antagonistas pueden reducirlos. Del mismo modo, la hipótesis monoaminérgica de la depresión se basó en el hecho de que los antagonistas monoaminérgicos pueden producir síntomas depresivos, mientras que los agonistas monoaminérgicos pueden reducirlos. Como recordará del Capítulo 4, la *reserpina*, que bloquea la actividad de los transportadores que llenan de neurotransmisor las vesículas sinápticas en los terminales sinápticos monoaminérgicos, se utilizaba antes para disminuir la presión arterial, bloqueando la liberación de noradrenalina en los músculos de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que hace que estos músculos se relajen. Sin embargo, la reserpina tiene un grave efecto secundario: al interferir la liberación de serotonina y noradrenalina en el cerebro, causa depresión. De hecho, en los primeros años que se utilizó como fármaco hipotensor, hasta un 15 % de las personas que lo utilizaban se tornó depresivo (Sachar y Baron, 1979). Como se puede apreciar, los antagonistas monoaminérgicos provocan síntomas depresivos, mientras que los agonistas monoaminérgicos los mitigan.

Delgado y cols. (1990) concibieron un ingenioso enfoque para estudiar el papel que desempeña la serotonina en la depresión: el **procedimiento de reducción del triptófano.** Estudiaron a pacientes depresivos que estaban tomando medicación antidepresiva y que en el momento se encontraban bien. Sometieron a los pacientes durante 1 día a una dieta baja en triptófano (p. ej., ensalada, maíz, queso cremoso y un postre de gelatina). Luego, al día siguiente, los pacientes bebieron un «cóctel» de aminoácidos que no contenía triptófano. La absorción de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica se lleva a cabo mediante transportadores de aminoácidos. Puesto que el nivel de triptófano en sangre de los pacientes era muy bajo y el de otros aminoácidos era alto, muy poco triptófano pudo entrar en el cerebro, por lo que su nivel se redujo drásticamente. Como se recordará, el triptófano es el precursor de la 5-HT o serotonina. Así pues, el tratamiento disminuyó el nivel de serotonina en el cerebro.

Delgado y sus colaboradores observaron que la reducción de triptófano provocaba una recaída en la depresión en la mayoría de los pacientes. Cuando volvieron a seguir una dieta normal, se recuperaron. Estos resultados indican claramente que el efecto terapéutico de, al menos, algunos fármacos antidepresivos depende de la disponibilidad de serotonina en el cerebro. En estudios posteriores se han confirmado dichos resultados. Tales estudios apuntan, asimismo, que la reducción de triptófano tiene poco o ningún efecto sobre el estado de ánimo de personas sanas, pero perjudica el de los sujetos con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Young y Leyton, 2002; Neumeister y cols., 2004).

La mayoría de los investigadores opinan que la sencilla hipótesis monoaminérgica —que la depresión se debe a un nivel bajo de noradrenalina o de serotonina— es precisamente eso: demasiado simple. Los efectos de reducción del triptófano sugieren que la serotonina juega un papel en la depresión, pero la reducción causa depresión solo en personas con una historia clínica personal o familiar de depresión. Una breve disminución de actividad serotoninérgica en personas sanas sin historia familiar de depresión no repercute en el estado de ánimo. De modo que parece haber diferencias fisiológicas en el cerebro de las personas vulnerables. También, aunque los ISRS y los IRNS hacen que el nivel de 5-HT o de noradrenalina en el cerebro cambie muy rápidamente, los fármacos no alivian los síntomas de depresión si no se toman durante varias semanas. Esto sugiere que la vuelta a la normalidad del estado de ánimo se debe a algo más que a un simple aumento de la actividad monoaminérgica. Muchos investigadores sostienen que el aumento del nivel extracelular de monoaminas producido por la administración de fármacos antidepresivos inicia una cadena de acontecimientos que acaba por ocasionar cambios en el cerebro que, en última instancia, son los responsables del efecto antidepresivo. Aún no conocemos las características de esta cadena de efectos.

Función del transportador de 5-HT

Varios estudios han sumado indicios que implican al transportador de serotonina en la depresión. Una parte del gen —la *región promotora*— para el transportador de 5-HT (5-HTT) se presenta en dos formas, corta y larga. En un estudio longitudinal, realizado por Caspi y cols.

hipótesis monoaminérgica Hipótesis que defiende que la depresión se debe a un bajo nivel de actividad de una o más sinapsis monoaminérgicas.

procedimiento de reducción del triptófano Procedimiento que incluye una dieta baja en triptófano y un «cóctel» de aminoácidos sin triptófano, el cual disminuye el nivel cerebral de triptófano y, en consecuencia, disminuye la síntesis de 5-HT.

booksmedicos.org

(2003), se hizo un seguimiento de 847 personas durante un periodo de más de 20 años, comenzando a los 3 años de edad, y se registró la incidencia de acontecimientos estresantes en sus vidas, incluyendo abusos durante la infancia, problemas sentimentales, desgracias, enfermedades y problemas laborales. Los investigadores hallaron que la probabilidad de depresión grave y de suicidio aumentaba con el número de acontecimientos estresantes que habían experimentado los sujetos. Por otra parte, el aumento era mucho mayor en quienes tenían una o dos copias de los alelos cortos para la región promotora del 5-HTT. Este estudio demuestra claramente la interacción entre factores ambientales y factores genéticos (véase la ***Figura 16.18***).

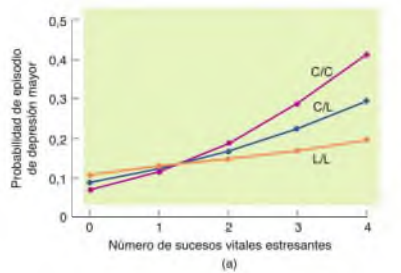
Los resultados de muchos otros estudios indicaban que el promotor de 5-HTT era muy importante en la manifestación de depresión. Por ejemplo, Rausch y cols. (2002) encontraron que era más probable que respondieran al tratamiento con antidepresivos las personas deprimidas que tenían dos alelos largos para este gen que las que tenían uno o dos alelos cortos. De hecho, era incluso más probable que las personas con dos alelos largos respondieran a un tratamiento placebo. En un estudio de Lee y cols. (2004) se halló que personas deprimidas que tenían dos alelos largos y recibieron tratamiento con fármacos antidepresivos tuvieron una evolución a largo plazo (hasta 3 años) mucho mejor que las personas con uno o dos alelos cortos. Neumeister y cols. (2002) encontraron que era más probable que la reducción del triptófano produjera síntomas depresivos en personas con uno o dos alelos cortos.

Desafortunadamente, varios metaanálisis de los estudios acerca de la posible participación del promotor de 5-HTT en la depresión han concluido que, aunque algunos encontraron efectos positivos, cuando se combinan los resultados de todos los trabajos publicados no aparecen efectos significativos (Risch y cols., 2009; Taylor, Sen y Bhagwagar, 2010; Vovoamo y cols., 2010). Hasta que futuras investigaciones muestren lo contrario, es obvio que no está demostrada la implicación del promotor de 5-HTT en la depresión.

Función de la corteza frontal

Mayberg y sus colaboradores (Mayberg y cols., 2005; Mayberg, 2009; Holtzheimer y Mayberg, 2011) plantean que la corteza frontal es muy importante en el desarrollo de depresión. En concreto, proponen la hipótesis de que la CCA subcallosa funciona como un punto focal importante en una red de regiones encefálicas implicadas en la regulación del estado de ánimo, y que tras el tratamiento antidepresivo eficaz se observa constantemente un descenso de la actividad en esta región.

Como vimos previamente, se ha encontrado que la estimulación cerebral profunda dirigida a la CCA subcallosa alivia los síntomas depresivos. De hecho, un hallazgo fehaciente de los estudios de neuroimagen de pacientes deprimidos es la hiperactividad de esta región, junto con una menor actividad en otras regiones de la corteza frontal, como la CPF dorsolateral, ventrolateral, ventromedial y la corteza orbitofrontal (Mayberg, 2009). Los estudios han demostrado que distintos tratamientos



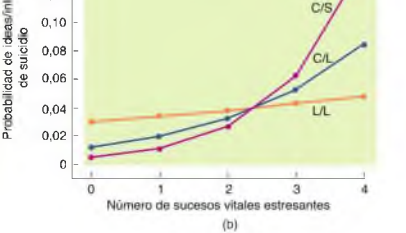


FIGURA 16.18 Sucesos vitales estresantes, 5-HTT y depresión

Probabilidad de depresión mayor e ideas o intentos de suicidio en función de la cantidad de sucesos vitales estresantes previos de personas con dos alelos largos (L/L), un alelo corto (C/L) o dos alelos cortos (C/C) de la región activadora del gen transportador de 5-HT.

(Basado en datos de Caspi et al., 2003.)

booksmedicos.org

antidepresivos eficaces reducen fiablemente la actividad de la CCA subcallosa y, por lo general, aumentan la actividad de otras regiones de la corteza frontal.

La Figura 16.19 muestra imágenes funcionales de pacientes con depresión resistente al tratamiento obtenidas antes de la estimulación cerebral profunda de la CCA subcallosa (a), 3 meses después de la ECP (b) y a los 6 meses de la ECP (c). Los incrementos aparecen en rojo, y las reducciones, en azul. Como puede ver, la CCA subcallosa estaba hiperactiva inicialmente, pero después de que la ECP consiguiera reducir los síntomas depresivos, la actividad de esta región disminuyó. Las respuestas están reconstruidas a partir de las imágenes publicadas por Mayberg y cols. (2005) en un dibujo de un corte sagital medio del encéfalo. No se muestran las modificaciones en la actividad observadas en regiones más laterales de la corteza prefrontal (véase la ***Figura 16.19***).

La Figura 16.20 ilustra los resultados de neuroimagen funcional en la región frontal medial de pacientes deprimidos tratados con éxito mediante diversos tratamientos, como ECP, estimulación magnética transcraneal (EMT) de la corteza prefrontal, TEC, estimulación del nervio vago (ENV) y administración de ISRS, IRSN y placebo. El tratamiento eficaz se siguió de una menor actividad en la CCA subcallosa. Al igual que en la Figura 16.19, los incrementos en la actividad tras el tratamiento eficaz aparecen en rojo, y las reducciones, en azul (véase la ***Figura 16.20***).

¿Por qué el tratamiento eficaz de los síntomas depresivos parece estar ligado al descenso de la actividad en la CCA subcallosa y el aumento en regiones de la corteza prefrontal? Como acabamos de ver, la CCA subcallosa está conectada recíprocamente con varias regiones de la corteza prefrontal. También está conectada con la amígdala, el hipocampo y el núcleo *accumbens*. Como planteamos en el Capítulo 11, la corteza prefrontal es importante en la inhibición de la amígdala, implicada en la adquisición y expresión de respuestas emocionales negativas como el miedo. Así pues, el tratamiento eficaz de los síntomas de la depresión, que reduce la actividad de la CCA subcallosa, podría resultar en una menor actividad de la amígdala a través de las conexiones directas entre estas dos estructuras, y de las conexiones indirectas por medio de la corteza prefrontal. Solo futuras investigaciones conseguirán dilucidar la función exacta de la CCA subcallosa.

Función de la neurogénesis

Como se estudió en los Capítulos 8 y 13, en el cerebro adulto puede darse neurogénesis en la circunvolución dentada —una región de la formación hipocámpica—. Varios estudios con animales de laboratorio han demostrado que las experiencias estresantes que producen síntomas de depresión suprimen la neurogénesis hipocámpica, y que los tratamientos antidepresivos, incluyendo a los inhibidores de la MAO, antidepresivos

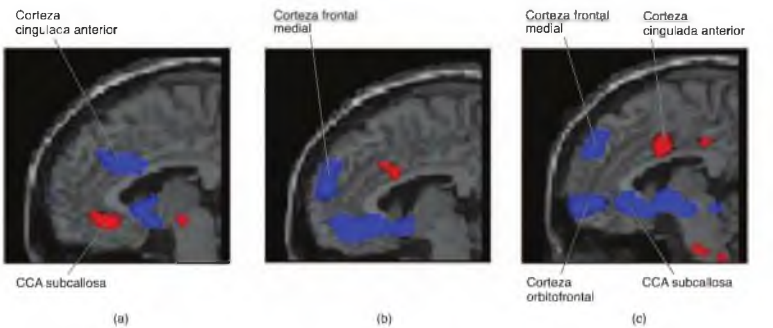


FIGURA 16.19 Efectos de la estimulación cerebral profunda de la CCA subcallosa

Mayberg y cols. (2005) implantaron electrodos de estimulación en la CCA subcallosa de pacientes con depresión resistente al tratamiento. La figura muestra placas de neuroimagen funcional de estos pacientes (a) antes de la ECP; (b) a los 3 meses de la ECP, y (c) 6 meses después de la ECP. El color rojo seña a aumento de la actividad, el azul; reducción. La CCA subcallosa mostraba inicialmente mayor actividad, que disminuía con la estimulación, y también se redujeron los síntomas depresivos.

[Tomado de Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., et al. *Neuron*, 2005, 45, 651-660. Reproducido con autorización.]

booksmedicos.org

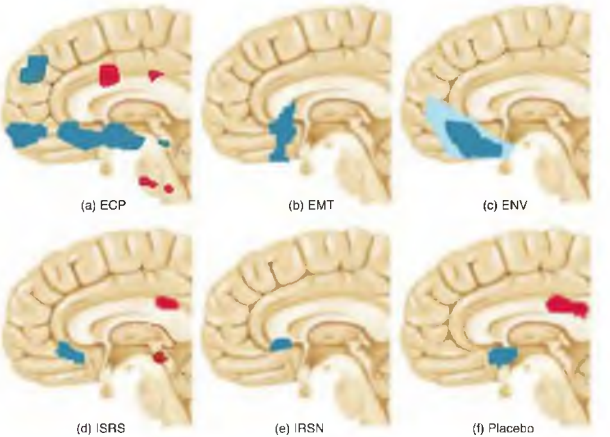


FIGURA 16.20 Reducción de la activación en la CCA subcallosa con distintos tratamientos eficaces de la depresión

La figura muestra el dibujo estándar de un corte sagital medio anterior del encéfalo humano, con marcas en las regiones de aumento (rojo) o disminución (azul) de la activación observadas en los estudios de neuroimagen funcional de las respuestas encefálicas al tratamiento eficaz de los síntomas depresivos. Tratamiento con (a) ECP, (b) EMT, (c) ENV, (d) ISRS, (e) IRSN, (f) placebo.

[Las marcas de actividad encefálica están tomadas de (a) Mayberg et al. (2005), (b) Kito et al. (2011), (c) Pardo et al. (2008), (d) Mayberg et al.(2002), (e) Kennedy et al. (2007), (f) Mayberg et al. (2002).]

tricíclicos, ISRS, TEC y litio, aumentan la neurogénesis. Además, el tiempo que tardan en surtir efecto los tratamientos antidepresivos es aproximadamente el mismo que requieren las neuronas recién nacidas para madurar. Por otra parte, si se suprime la neurogénesis aplicando rayos X de baja intensidad, los fármacos antidepresivos pierden su eficacia. (Para una revisión, véase Samuels y Hen, 2011.)

En la actualidad no hay modo de determinar la tasa de neurogénesis en el cerebro humano. Hasta ahora, todos los datos sobre neurogénesis humana se han obtenido extrapolando los resultados de los estudios realizados con animales de laboratorio. No obstante, en un estudio realizado por Pereira y cols. (2007) se utilizó un procedimiento de RM que les permitió estimar la volemia en regiones concretas de la formación hipocámpica tanto en ratones como en seres humanos. Encontraron que el ejercicio (ruedas de actividad para los ratones y ejercicios aeróbicos para las personas) aumentaba la volemia en la circunvolución dentada —la región donde tiene lugar la neurogénesis— en ambas especies. (Como se explicará en el próximo apartado de este capítulo, el ejercicio físico es un tratamiento eficaz para combatir la depresión.) Mediante procedimientos histológicos se verificó que el aumento de neurogénesis en el cerebro de los ratones estaba relacionado con el aumento de la volemia, lo que apoya la conclusión de que el ejercicio induce, asimismo, la neurogénesis en el cerebro humano (véase la ***Figura 16.21***).

Función de los ritmos circadianos

Uno de los síntomas más destacados de la depresión son las alteraciones del sueño. El sueño de las personas con depresión suele ser poco profundo: hay una reducción del sueño delta de ondas lentas (fases 3 y 4) y un aumento de la fase 1. El sueño está fragmentado, los pacientes suelen despertarse con frecuencia, sobre todo al acercarse la mañana. Además, el sueño REM ocurre antes, en la primera parte de la noche hay una proporción más alta de fases REM, y en el sueño REM hay más cantidad de movimientos oculares rápidos (Kupfer, 1976; Vogel y cols., 1980) (véase la ***Figura 16.22***).

booksmedicos.org

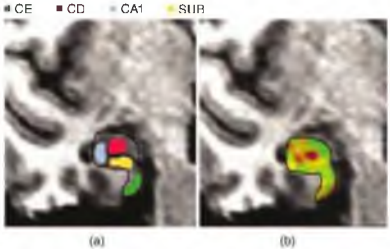


FIGURA 16.21 Ejercicio físico y neurogénesis

Efecto de un programa de ejercicio aeróbico en la volemia de regiones de la formación hipocámpica humana. Esta medida sirve de medida indirecta de neurogénesis. (*a*) Subregiones del hipocampo. (b) Volemia regional. Los colores cálidos indican aumento de la volemia. CD = circunvolución dentada; CE = corteza entorrinal; SUB = subículo.

(Tomado de Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 5638-5643. Reproducido con autorización.)

Los datos científicos también indican que hasta el 90 % de las personas que sufren un episodio depresivo refieren cambios en su patrón de sueño, y habitualmente tienen dificultades para quedarse dormidos y mantener bien el sueño (Wulff y cols., 2010). Además, el insomnio persistente en personas con antecedentes

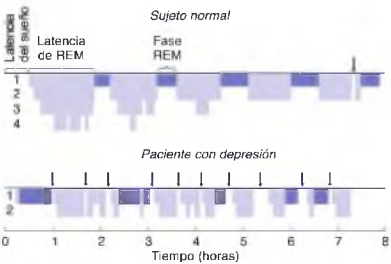


FIGURA 16.22 Sueño y depresión

Patrón de fases del sueño de un sujeto normal y de un paciente con depresión mayor. Obsérvese el acortamiento de la latencia de comienzo del sueño, el acortamiento de la latencia del sueño REM, la reducción del sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) y la fragmentación general del sueño (*flechas*) en el paciente con depresión.

(Tomado de Gillin, J. C., and Borbély, A. A. *Trends in Neurosciences*, 1985, 8, 537-542. Reproducido con autorización.)

de episodios depresivos aumenta el riesgo de recaídas, y la interrupción del sueño, padecida por mujeres que han sido madres recientemente, incrementa el riesgo de depresión posparto (Posmontier, 2008).

PRIVACIÓN DE SUEÑO REM

Uno de los tratamientos antidepresivos más eficaces es la privación de sueño, ya sea total o selectiva. La privación selectiva de sueño REM, que se lleva a cabo registrando el EEG de la persona y despertándola siempre que muestra signos de sueño REM, alivia la depresión (Vogel y cols., 1975; Vogel y cols., 1990). El efecto terapéutico, al igual que el de las medicaciones antidepresivas, se da lentamente, a lo largo de varias semanas. Algunos pacientes presentan una mejoría duradera incluso después de que se haya puesto fin a la privación; así pues, es un tratamiento tanto práctico como eficaz. Además, independientemente de sus efectos farmacológicos específicos, otros tratamientos de la depresión suprimen el sueño REM, retrasando su inicio y disminuyendo su duración (Scherschlicht y cols., 1982; Vogel y cols., 1990; Grunhaus y cols., 1997; Thase, 2000). Estos hechos sugieren que entre el sueño REM y el estado de ánimo podría haber algún tipo de relación de causalidad. Dichos resultados sugieren que uno de los efectos principales de un tratamiento antidepresivo exitoso puede ser suprimir el sueño REM, y que los cambios en el estado de ánimo pueden ser una consecuencia de tal supresión. Sin embargo, al menos un fármaco antidepresivo *no* suprime el sueño REM, como se comprobó en un estudio de doble ciego controlado con grupo placebo (Mayers y Baldwin, 2005). De manera que la supresión de sueño REM puede no ser la *única* forma en que actúan los fármacos antidepresivos.

PRIVACIÓN DE SUEÑO DE ONDAS LENTAS

Otra forma de privación selectiva de sueño, la del sueño de ondas lentas (privación de SOL), reduce eficazmente los síntomas depresivos en algunos pacientes. En un estudio de Landsness y cols. (2011), personas con depresión mayor durmieron en un laboratorio equipado con registro de EEG. Siempre que aparecían ondas lentas en el EEG de una persona, los investigadores presentaban sonidos que suprimían las ondas lentas sin despertar al paciente. Los resultados fueron alentadores: los síntomas de depresión autoevaluados disminuyeron en la mayoría de las personas (véase la ***Figura 16.23***). Aunque no se manipuló directamente el sueño REM, la privación de SOL también afectaba al porcentaje del tiempo total de sueño pasado en REM. De hecho, las reducciones del sueño REM se correlacionaban positivamente con las disminuciones en las puntuaciones de síntomas depresivos. Así pues, es posible que los resultados beneficiosos de la privación de SOL estuvieran producidos realmente por la supresión del sueño REM. Sin embargo,

booksmedicos.org

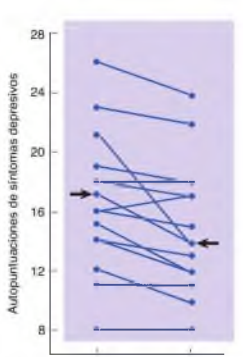


FIGURA 16.23 Privación de sueño de ondas lentas

El gráfico muestra las autopuntuaciones de síntomas depresivos de pacientes con trastorno depresivo mayor antes y después de una noche en la que se suprimieron las ondas lentas del EEG por medio de estímulos acústicos. Cada línea indica las puntuaciones de un solo individuo. Las flechas señalan las medianas del grupo.

(Basado en datos de Landsness et al., 2001.)

la privación de sueño REM suele ejercer su efecto terapéutico a lo largo de varias semanas, y en este estudio los beneficios tuvieron lugar con solo una noche de privación de SOL. Esta prometedora estrategia merecería más estudios.

PRIVACIÓN TOTAL DE SUEÑO

La privación total de sueño también ejerce un efecto antidepresivo. A diferencia de la privación selectiva de sueño REM, que tarda varias semanas en atenuar la depresión, los efectos de la privación total de sueño son inmediatos (Wu y Bunney, 1990). Por lo general, la depresión mejora con la privación de sueño, pero reaparece al día siguiente después de una noche de sueño normal. En realidad, la administración de ketamina y la privación total de sueño son los únicos tratamientos que consiguen un efecto inmediato, aunque transitorio. Wu y Bunney sugieren que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto *depresor* en las personas vulnerables a la depresión. Durante la vigilia, esta sustancia se metaboliza gradualmente y, por lo tanto, se inactiva. En la Figura 16.24 se presentan algunas pruebas de esta hipótesis. Los datos se han obtenido de ocho estudios diferentes (citados por Wu y Bunney, 1990) y muestran las autoevaluaciones de depresión de personas que respondieron y de las que no respondieron a la privación de sueño. La privación total de sueño mejora el estado de ánimo de los pacientes con depresión grave aproximadamente en dos tercios de los casos (véase la ***Figura 16.24***).

¿Por qué la privación de sueño resulta beneficiosa solo para algunos pacientes? La cuestión aún no se ha resuelto, pero varios estudios han demostrado que es posible predecir quiénes sacarán provecho y quiénes no (Riemann, Wiegand y Berger, 1991; Haug, 1992; Wirz-Justice y Van den Hoofdakker, 1999). En general, los pacientes depresivos cuyo estado de ánimo se mantiene estable a lo largo del día probablemente no se beneficiarán de la privación de sueño; mientras que aquellos cuyo humor fluctúa, probablemente sí. Es más probable que respondan positivamente los pacientes que están deprimidos por la mañana, pero se van sintiendo progresivamente mejor a medida que avanza el día. En estos, la privación de sueño parece evitar que se den los efectos depresores del sueño y simplemente permite que continúe la tendencia. Si se examina la Figura 16.24, se puede ver que los que responden ya se sentían mejor al final del día. Esta mejoría continuó a lo largo de la noche sin dormir y durante el día después. La noche siguiente se les permitió dormir con normalidad y su depresión volvió a manifestarse por la mañana. Tal como señalan Wu y Bunney, estos datos concuerdan con la hipótesis de que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto depresor (véase de nuevo la ***Figura 16.24***).

Aunque la privación total de sueño no es un método práctico para tratar la depresión (es imposible mantener a las personas despiertas indefinidamente), varios

FIGURA 16.24 Efectos antidepresivos de la privación de sueño

Puntuación media del estado de ánimo en función del momento del día de pacientes que responden y pacientes que no responden al tratamiento privados de sueño durante una noche.

(Basado en datos de Wu and Bunney, 1990.)

booksmedicos.org

estudios indican que la privación *parcial* de sueño puede acelerar los efectos beneficiosos de los fármacos antidepresivos. Por ejemplo, Leibenluft y cols. (1993) describieron que, en pacientes con depresión resistente al tratamiento, la privación de sueño al principio o al final de la noche facilitaba el tratamiento con fármacos antidepresivos. Algunos investigadores han observado que la privación total de sueño *intermitente* (digamos, dos veces por semana durante 1 mes) puede tener resultados favorables (Papadimitriou y cols., 1993).

FUNCIÓN DE LOS SINCRONIZADORES

Existe aún otro fenómeno que relaciona la depresión con el sueño y la vigilia —o, más específicamente, con los mecanismos responsables de los ritmos circadianos—. Algunas personas se deprimen durante el invierno, cuando los días son cortos y las noches largas (Rosenthal y cols., 1984). Los síntomas de este tipo de depresión, llamado **trastorno afectivo estacional (TAE),** son algo diferentes a los de la depresión mayor. Ambas formas incluyen letargo y trastornos del sueño, pero la depresión estacional conlleva un ansia por ingerir carbohidratos y se acompaña de aumento de peso. (Como se recordará, las personas con depresión grave suelen perder el apetito.)

El TAE, al igual que el trastorno bipolar y la depresión grave, parece tener una base genética. En un estudio de 6.439 gemelos adultos, Madden y cols. (1996) descubrieron que el TAE tenía carácter familiar y estimaron que al menos el 29 % de la varianza de los trastornos del estado de ánimo estacional podía atribuirse a factores genéticos. Uno de los factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad al TAE es un alelo determinado del gen responsable de la producción de melanopsina, fotopigmento retiniano que detecta la presencia de luz y sincroniza los ritmos circadianos (Wulff y cols., 2010).

González y Aston-Jones (2006; 2008) encontraron que las ratas que pasaron 6 semanas en oscuridad total mostraban síntomas conductuales de depresión en un modelo animal de este trastorno. Además, los investigadores detectaron un aumento de la apoptosis (muerte celular programada) en neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*, neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. También observaron menos terminales de NE, Da y 5-HT en la corteza prefrontal. (Recordará del Capítulo 9 que estas regiones monoaminérgicas son muy importantes en el sueño y la vigilia.) La administración de desipramina, fármaco antidepresivo, reducía los signos conductuales y anatómicos de depresión. Quizás, señalan los autores, las alteraciones anatómicas observadas sean las responsables de los efectos depresivos de la exposición prolongada a cantidades escasas de luz (véase la ***Figura 16.25***).

El TAE puede tratarse con **fototerapia:** exponiendo a las personas a una iluminación intensa durante varias horas al día (Rosenthal y cols., 1985; Stinson y Thompson, 1990). Como se recordará, el ritmo circadiano de sueño y vigilia está controlado por la actividad del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La luz actúa como un *sincronizador (zeitgeber);* esto es, sincroniza la actividad del reloj biológico con el ciclo día-noche. Una posibilidad es que los pacientes con TAE requieran un sincronizador más fuerte de lo normal para poner en hora su reloj biológico. Según Lewy y cols. (2006), el TAE se debe a un desequilibrio entre los ciclos de sueño y los ciclos de secreción de melatonina. Normalmente, la secreción de melatonina comienza al anochecer, antes de que la persona se vaya a dormir. De hecho, el tiempo que transcurre entre el comienzo de secreción de melatonina y la mitad del periodo del sueño (a mitad de camino entre quedarse dormido y despertarse por la mañana) es de unas 6 horas. Quienes padecen TAE suelen tener un *retraso de fase* entre el ciclo de secreción de melatonina y el ciclo de sueño; esto es, el intervalo de tiempo entre el comienzo de secreción de melatonina y la mitad del periodo de sueño es superior a 6 horas. La exposición a la

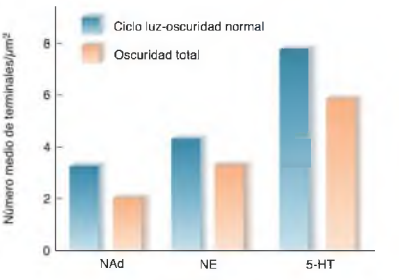


FIGURA 16.25 Efectos de vivir en oscuridad total sobre los sistemas monoaminérgicos

Las ratas que pasaron 6 semanas en oscuridad total mostraron apoptosis (muerte celular) en neuronas noradrenérgicas (NAd) del *locus coeruleus*, neuronas dopaminérgicas (DA) del área tegmental ventral y neuronas serotoninérgicas (5-HT) de los núcleos del rafe. El gráfico muestra el número de terminales nerviosas en la corteza prefrontal procedentes de neuronas de cada una de estas áreas tras el periodo de 6 semanas.
[Basado en datos de Gonzalez and Aston-Jones (2006, 2008).]

trastorno afectivo estacional Trastorno del estado de ánimo caracterizado por depresión, letargo, trastornos del sueño y ansia de carbohidratos durante la estación invernal, cuando los días son cortos.

fototerapia Tratamiento del trastorno afectivo estacional mediante exposición diaria a una luz brillante.

booksmedicos.org

intensa luz de la mañana o la administración de melatonina a última hora de la tarde (o, preferiblemente, ambos tratamientos) avanzan el ciclo circadiano controlado por el reloj biológico localizado en el núcleo supraquiasmático. (Estos ciclos se estudiaron en el Capítulo 9.) El tratamiento preferente para las personas con TAE que presentan un *avance de fase* en sus ciclos es la exposición a una luz intensa al atardecer y la administración de melatonina por la mañana (véase la ***Figura 16.26***). Dicho sea de paso, se ha encontrado que la fototerapia resulta útil en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, especialmente cuando se combina con la administración de fármacos antidepresivos (Terman, 2007).

La fototerapia es un tratamiento seguro y eficaz para el TAE. Según un estudio realizado por Wirz-Justice y cols. (1996), incluso no se necesita un aparato especial. Los autores observaron que un paseo de 1 hora cada mañana reduce los síntomas del TAE. Señalaron que incluso en un día nublado de invierno, la luz solar de la mañana proporciona con diferencia más iluminación que la luz artificial normal. Así que un paseo aumenta la exposición a la luz. El ejercicio físico también ayuda. Muchos estudios (p. ej., el de Dunn y cols., 2005) han demostrado que un programa de ejercicios mejora los síntomas de depresión.

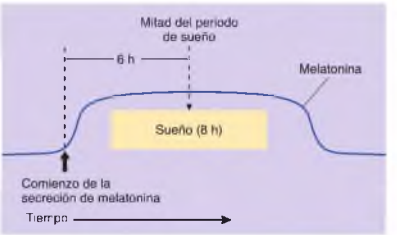


FIGURA 16.26 Ciclos de sueño y secreción de melatonina

Habitualmente, la secreción de melatonina comienza al atardecer, unas 6 horas antes de la mitad del periodo de sueño. En la mayoría de los pacientes con trastorno afectivo estacional, la secreción de melatonina empieza antes, lo que refleja un retraso de fase del ciclo de sueño respecto al de melatonina. Unos cuantos pacientes con este trastorno presentan un avance de fase del ciclo de sueño: en ellos la secreción de melatonina comienza más tarde.

(Basado en datos de Lewy et al., 2006.)

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos afectivos graves

Los trastornos afectivos graves incluyen el trastorno afectivo bipolar, con sus episodios cíclicos de manía y depresión, y el trastorno depresivo mayor (TDM). Los estudios de herencia sugieren que las anomalías genéticas son, al menos en parte, responsables de estos trastornos. El TDM se ha tratado con varios tratamientos biológicos, reconocidos o experimentales: inhibidores de la MAO, fármacos que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina (antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRNS), TEC, EMT, estimulación cerebral profunda, estimulación del nervio vago y privación de sueño. El trastorno bipolar puede tratarse satisfactoriamente con sales de litio y fármacos anticonvulsivos. Parece ser que el litio estabiliza la transmisión neural, especialmente en las neuronas serotoninérgicas. También parece proteger a las neuronas de lesiones y quizá facilite su recuperación.

El efecto terapéutico de los agonistas noradrenérgicos y serotoninérgicos, así como el efecto depresor de la reserpina, un antagonista monoaminérgico, sugirió la hipótesis monoaminérgica de la depresión: la depresión se debe a una actividad insuficiente de las neuronas monoaminérgicas. La recucción del triptófano (el precursor de la 5-HT) en el cerebro provoca una reaparición de síntomas depresivos en pacientes deprimidos que estaban en fase de remisión, lo que apoya aún más la conclusión de que la 5-HT interviene en la regulación del estado de ánimo. Sin embargo, aunque los ISRS tienen un efecto inmediato en la transmisión serotoninérgica en el cerebro, no alivian los síntomas de la depresión hasta pasadas varias semanas; por lo tanto, la sencilla hipótesis monoaminérgica no parece ser correcta.

Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado un aumento del grado de actividad en la amígdala y una disminución en la CCA subcallosa. Las experiencias vitales estresantes aumentan la

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

probabilidad de padecer depresión en quienes tienen uno o dos alelos cortos del gen promotor del transportador de 5-HT, y se observa una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo en los pacientes con depresión que tienen dos alelos largos. En estudios de neuroimagen estructural y funcional se ha observado una disminución del volumen de la amígdala y de la CCA subcallosa, así como datos que sugieren que las conexiones de un bucle de retroalimentación negativo que va desde la amígdala a la CCA subcallosa, de esta a la CCA dorsal, y de vuelta a la amígdala son más débiles. Posiblemente estos cambios ocurran debido a que un aumento de la actividad serotoninérgica asociada a la existencia de alelos cortos para el promotor del 5-HTT afecta al desarrollo prenatal del cerebro. Las experiencias estresantes suprimen la neurogénesis hipocámpica, mientras que los tratamientos antidepresivos la aumentan. Además, los efectos de los tratamientos antidepresivos quedan abolidos cuando se suprime la neurogénesis.

Las alteraciones del sueño son características de los trastornos afectivos. De hecho, la privación total de sueño reduce rápidamente (aunque de modo transitorio) la depresión en muchas personas, mientras que la privación selectiva de sueño REM lo hace más despacio (pero con efectos más duraderos). Además, casi todos los tratamientos antidepresivos eficaces suprimen el sueño REM. Por último, un tipo específico de depresión, el trastorno afectivo estacional, puede tratarse mediante la exposición a una luz intensa. Es evidente que los trastornos del estado de ánimo de alguna manera se relacionan con los ritmos biológicos.

■ CUESTIÓN PARA REFLEXIONAR

Un comentarista de televisión, hablando en particular sobre el suicidio de una joven estrella de la canción y en general sobre una juventud descontenta, preguntó con exasperación: «¿Qué es lo que estaría haciendo toda esta gente joven si tuviera problemas reales como una época de depresión, la Segunda Guerra Mundial o Vietnam?». Las personas con depresión grave tratan en ocasiones de esconder su dolor porque temen que otros se burlen de ellos y les digan que no hay nada por lo que sentirse triste. Si la depresión se debe a un funcionamiento anómalo del cerebro, ¿están justificados tales comentarios? ¿Cómo se sentiría si estuviera gravemente deprimido y los que le rodean le reprendieran por sentirse tan triste, diciéndole que se anime y deje de sentir pena de sí mismo? ¿Cree que expresar actitudes como esta disminuiría la probabilidad de que alguien se suicidara?

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

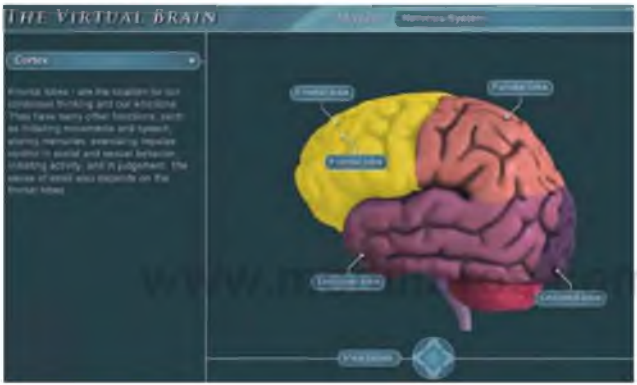
1. Describa los síntomas de la esquizofrenia y plantee los datos científicos que indican que algunas formas de esquizofrenia son heredables.
2. Explique los fármacos que alivian o producen los síntomas positivos de la esquizofrenia; plantee las investigaciones acerca de la naturaleza de una posible anomalía dopaminérgica en los encéfalos de pacientes esquizofrénicos.
3. Describa los indicios obtenidos en estudios poblacionales de que los síntomas negativos de la esquizofrenia podrían deberse a lesiones encefálicas.
4. Explique los datos científicos directos de que la esquizofrenia se asocia con lesiones encefálicas.
5. Plantee la relación entre corteza prefrontal y síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.
6. Describa los dos trastornos afectivos mayores, su herencia y tratamientos fisiológicos.
7. Resuma la hipótesis monoaminérgica de la depresión, los indicios de anomalías encefálicas y los datos científicos relativos a la participación de la CCA subcallosa en la depresión.
8. Explique la función de los ritmos circadianos y estacionales en los trastornos afectivos: efectos de la privación de sueño REM, privación de sueño de ondas lentas, privación de sueño total y trastorno afectivo estacional.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ SISTEMA NERVIOSO

Se podría decir que la esquizofrenia es el trastorno psicopatológico en el que mejor se han caracterizado las bases neuronales. Múltiples sistemas encefálicos parecen estar alterados en los pacientes con esquizofrenia. La hipoactividad de la corteza frontal parece ser la causa de muchos de los síntomas esquizofrénicos. El módulo **Sistema nervioso** del encéfalo virtual muestra esta región.



booksmedicos.org

capítulo

17

Trastornos de ansiedad, trastorno autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastornos por estrés

Sumario

- **Trastornos de ansiedad**
  - Trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social
  - Trastorno obsesivo-compulsivo
  - ***Resumen intermedio***
- **Trastorno autista**
  - Descripción
  - Posibles causas
  - ***Resumen intermedio***
- **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad**
  - Descripción
  - Posibles causas
  - ***Resumen intermedio***
- **Trastornos por estrés**
  - Fisiología de la respuesta de estrés
  - Efectos del estrés prolongado sobre la salud
  - Efectos del estrés sobre el cerebro
  - Trastorno por estrés postraumático
  - Psiconeuroinmunología
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

En 1935, el informe de un experimento realizado con un chimpancé desencadenó acontecimientos cuyas repercusiones se dejan sentir todavía. Jacobsen, Wolf y Jackson (1935) examinaron a unos chimpancés mediante una tarea comportamental que requiere que el animal permanezca quieto y recuerde la localización de la comida que el experimentador ha colocado detrás de una mampara. Un animal, B., tenía una violenta reacción emocional cada vez que cometía un error al realizar la tarea. «[Cuando] el experimentador bajaba... la portezuela opaca para que el animal no viera las copas, inmediatamente tenía un estallido temperamental, se tiraba al suelo, defecaba y se orinaba. Tras unas cuantas reacciones de este tipo durante el periodo de entrenamiento, el animal no volvía a responder.» Después de la ablación de los lóbulos frontales, el chimpancé se convirtió en un modelo de buena conducta. «Daba sus habituales muestras amistosas y corría entusiasmado sobre sus cuartos traseros hasta la jaula de transferencia y luego volvía correctamente a la jaula experimental... Si el animal cometía un error, no daba muestras de alteraciones emocionales, sino que esperaba tranquilamente a que se dispusieran las copas para el próximo ensayo» (Jacobsen, Wolf y Jackson, 1935, pp. 9-10).

Estos hallazgos se presentaron en una reunión científica que tuvo lugar en 1935, a la que acudió Egas Moniz, un neuropsiquiatra portugués. Este escuchó la comunicación de Jacobsen y sus colaboradores y también una de Brickner (1936), en la cual se demostraba que la ablación total de los lóbulos frontales en un paciente humano (realizada debido a la existencia de un tumor) al parecer no afectaba la capacidad intelectual; por lo tanto, supuestamente las personas podían prescindir de ellos. Estos dos informes hicieron pensar a Moniz que «si la extirpación del lóbulo frontal... suprime las conductas que provocan frustración, ¿no podrían aliviarse las neurosis de ansiedad en los seres humanos por medios quirúrgicos?» (Fulton, 1949, pp. 63-64). De hecho, Moniz convenció a algunos neurocirujanos para hacerlo, y finalmente se realizaron unas 100 intervenciones bajo su supervisión. (En 1949, Moniz recibió el Premio Nobel por haber desarrollado esta técnica.)

Comenzamos esta introducción diciendo que las repercusiones de la reunión de 1935 se dejan sentir todavía. Desde entonces se han realizado lobulotomías prefrontales a decenas de miles de personas, principalmente para reducir los síntomas de malestar emocional, y muchas de estas personas aún están vivas. Al principio, la comunidad médica dio la bienvenida al procedimiento, ya que proporcionaba a los pacientes un alivio de su desasosiego emocional y, sólo después de muchos años, se llevaron a cabo minuciosos estudios de los efectos secundarios de dicho procedimiento. Estos demostraron que, pese al buen rendimiento de los pacientes en pruebas estandarizadas de capacidad intelectual, presentaban graves cambios de personalidad y se volvían irresponsables y pueriles. Asimismo, perdían la capacidad de llevar adelante sus planes y la mayoría estaban sin trabajo. Y, aunque habían desaparecido sus reacciones emocionales patológicas, tampoco presentaban las reacciones normales. Teniendo en cuenta estos datos, y dado el descubrimiento de fármacos y métodos terapéuticos que alivian los síntomas del paciente sin producir efectos secundarios tan drásticos, los neurocirujanos desecharon finalmente la técnica de la lobulotomía prefrontal (Valenstein, 1986).

Hay que precisar que las lobulotomías prefrontales realizadas bajo la supervisión de Moniz, y por los neurocirujanos que le siguieron, no fueron tan crásticas como la cirugía que llevaron a cabo Jacobsen y sus colegas en B., el chimpancé. De hecho, en ellas no se extirpaba tejido cerebral. En vez de ello, los neurocirujanos introducían en los lóbulos frontales diversos tipos de instrumentos y seccionaban la sustancia blanca (haces de axones). Semejante procedimiento, más bien espeluznante, no requería siquiera una sala de operaciones: podía hacerse en la consulta del médico. Un *leucótomo transorbital*, con una forma parecida a la de un picahielos, se introducía en el cerebro pasándolo bajo el párpado superior hasta que el extremo llegaba al hueso orbital por encima del ojo. El instrumento se golpeaba con un martillo, dirigiéndolo a través del hueso hacia el interior del cerebro. Luego se movía de un lado a otro de modo que cortara la sustancia blanca. El paciente solía salir de la sala de consulta en el plazo de 1 hora.

Muchos médicos se opusieron al procedimiento del picahielos, puesto que se hacía a ciegas (esto es, el neurocirujano no podía ver exactamente dónde estaba la hoja de la cuchilla del leucótomo) y porque producía más daños de los necesarios. Asimismo, el hecho de que fuera tan fácil de hacer y que no dejara más señales externas que un par de puntos negros pudo haber tentado a quienes la practicaron a hacerla de vez en cuando. De hecho, este tipo de cirugía se practicó, al menos, en unos 2.500 pacientes (Valenstein, 1986).

Lo que sabemos hoy en día acerca de los efectos de la lobulotomía prefrontal —ya sea transorbital o mediante métodos más convencionales— nos dice que esa cirugía tan drástica no hubiera debido hacerse nunca. Durante demasiado tiempo se han pasado por alto sus peligrosos efectos secundarios. Como se verá más adelante en este capítulo, los neurocirujanos elaboraron una versión mucho más refinada de esta cirugía para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo que no responde al tratamiento que reduje los síntomas sin producir tales peligrosos efectos secundarios. Con el desarrollo de la estimulación cerebral profunda, que no causa lesiones irreversibles, incluso estas intervenciones apenas se llevan a cabo hoy en día.

booksmedicos.org

No hace mucho tiempo, los tres primeros temas que se discuten en este capítulo, los trastornos de ansiedad, el autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, no se hubieran incluido en un libro que se ocupa de la fisiología de la conducta (la importancia de la fisiología en el cuarto tema, el estrés, se ha reconocido desde hace tiempo). Se pensaba que los trastornos de ansiedad, el autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad se debían a un mal aprendizaje, principalmente porque los padres no educaban bien a sus hijos. Y, aunque la idea de que las psicosis graves, como la esquizofrenia, tenían una base biológica siempre ha contado con al menos cierto fundamento, otros trastornos mentales han sido considerados por la inmensa mayoría como psicógenos —es decir, producidos por factores «psicológicos»—.

Esta idea ha cambiado (o el péndulo se ha inclinado hacia el otro extremo, si se prefiere la metáfora). Indiscutiblemente, el entorno familiar de una persona, la clase social, el nivel económico y factores similares influyen en la probabilidad de que se llegue a padecer un trastorno mental, y pueden favorecer o impedir la recuperación. Pero los factores fisiológicos, incluyendo los heredados y los que perjudican el desarrollo o dañan el cerebro, desempeñan, asimismo, una función importante.

Trastornos de ansiedad

Como se estudió en el Capítulo 16, los trastornos afectivos se caracterizan por emociones extremadas desequilibradas: depresión o euforia (manía). Los **trastornos de ansiedad** se definen por temor y ansiedad infundados y desequilibrados. Con una prevalencia a lo largo de toda la vida cercana al 28 %, los trastornos de ansiedad son los cuadros psiquiátricos más frecuentes. Además, los trastornos de ansiedad contribuyen a la aparición de trastornos depresivos y por abuso de sustancias (Tye y cols., 2011). En este apartado se describen tres de los trastornos de ansiedad que parecen tener causas biológicas: el trastorno de angustia, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de ansiedad social. Aunque el trastorno obsesivo-compulsivo se ha clasificado tradicionalmente como un trastorno de ansiedad, tiene síntomas diferentes a los de los otros tres trastornos e implica a diferentes regiones del cerebro, por lo que se estudiará aparte.

Trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social

DESCRIPCIÓN

Quienes padecen un **trastorno de angustia** sufren crisis episódicas de ansiedad aguda —períodos de terror agudo persistente que les atenaza durante un periodo de tiempo variable, desde unos pocos segundos a unas cuantas horas—. La prevalencia de este trastorno es del 3-5 %, aproximadamente (Schumacher y cols., 2011). Las mujeres tienen una probabilidad de casi el doble de padecer trastorno de angustia.

Las crisis de pánico incluyen muchos síntomas físicos, como disnea, sudor frío, irregularidad de la frecuencia cardíaca, vértigo, debilidad y sensación de irrealidad. La víctima de una crisis de pánico suele tener la sensación de que se está muriendo y a menudo acude al servicio de urgencias de un hospital. En el intervalo entre dichas crisis, muchas personas con este trastorno sufren **ansiedad anticipatoria** —miedo de volver a sufrir otra crisis de pánico—, que suele desembocar en un grave trastorno fóbico: la **agorafobia** (*agora* significa «espacio abierto»). La agorafobia puede ser muy incapacitante: algunos de estos pacientes permanecen en su casa durante años, temerosos de aventurarse a salir fuera, donde podrían sufrir una crisis de pánico en público.

Las principales características de un **trastorno de ansiedad generalizada** son ansiedad y preocupación excesivas, dificultad en controlar estos síntomas, y signos clínicamente significativos de sufrimiento y alteración de su vida. La prevalencia del trastorno oscila en torno al 3 % y su incidencia es aproximadamente el doble en las mujeres que en los hombres.

El **trastorno de ansiedad social** (también llamado *fobia social*) consiste en miedo persistente y excesivo de ser observado por otros, lo que lleva a evitar situaciones sociales en las cuales la persona ha de actuar en público (como hablar o estar ante un auditorio). Si la situación es inevitable, la persona experimenta gran ansiedad y malestar. La prevalencia del trastorno de ansiedad social, equivalente en hombres y en mujeres, es aproximadamente del 5 %.

trastorno de ansiedad Trastorno psicológico caracterizado por tensión, hiperactividad del sistema neurovegetativo, expectación de un desastre inminente y estado de alerta continuo ante el peligro.

trastorno de angustia Trastorno caracterizado por episodios periódicos de síntomas como disnea, irregularidades de la frecuencia cardíaca y otros síntomas neurovegetativos, acompañados de intenso miedo.

ansiedad anticipatoria Temor a sufrir una crisis de pánico. Puede desembocar en agorafobia.

agorafobia Miedo de estar fuera de casa o de otro lugar protegido.

trastorno de ansiedad generalizada Trastorno caracterizado por ansiedad y preocupaciones excesivas lo suficientemente graves como para alterar la vida del paciente.

trastorno de ansiedad social Trastorno caracterizado por temor excesivo a ser observado por los demás, lo que lleva a evitar las situaciones sociales en las cuales se ha de actuar en público.

booksmedicos.org

POSIBLES CAUSAS

Los estudios de familias y los estudios de gemelos indican que el trastorno de angustia, el de ansiedad generalizada y el de ansiedad social tienen todos ellos un componente hereditario (Hettma, Neale y Kendler 2001; Merikangas y Low, 2005). Las crisis de pánico se pueden desencadenar en personas con historia clínica de trastornos de angustia mediante diversos tratamientos que activan el sistema neurovegetativo, como inyecciones de ácido láctico (un derivado de la actividad muscular), yohimbina (un antagonista del receptor adrenérgico α_2) o doxapram (un fármaco utilizado por los anestesistas para aumentar la frecuencia respiratoria), o respirando aire que contenga una cantidad elevada de dióxido de carbono (Stein y Udhe, 1995). Tanto el ácido láctico como el dióxido de carbono aumentan la frecuencia cardíaca y respiratoria, al igual que el ejercicio físico. La yohimbina tiene efectos farmacológicos directos en el sistema nervioso.

Las investigaciones genéticas indican que las variaciones en el gen que codifica la proteína BDNF podrían estar implicadas en los trastornos de ansiedad. El BDNF (factor neurotrófico derivado del encéfalo; en inglés, *brain derived neurotrophic factor*) regula la supervivencia y diferenciación neuronales durante el desarrollo, participa en la potenciación a largo plazo y la memoria, y está asociado con la ansiedad y depresión (Yu y cols., 2009). Un alelo determinado del gen del BDNF (Val66Met) altera la extinción de la memoria de respuestas de miedo condicionadas en personas y ratones, y da lugar a una actividad atípica en los circuitos corteza frontal-amígdala. Este alelo no aparece normalmente en ratones, pero es posible insertarlo en su genoma. Soliman y cols. (2010) describieron que la presencia del alelo Val-66Met alteraba los circuitos de la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y entorpecía la extinción de una respuesta de miedo condicionada en ratones y personas. Además, la presencia de este alelo reducía la actividad de la CPFvm durante la extinción.

Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la amígdala y la corteza cingulada, prefrontal y de la ínsula están implicadas en los trastornos de ansiedad. Fischer y cols. (1998) presenciaron una crisis de pánico inesperada en un sujeto mientras se estaba evaluando su flujo sanguíneo cerebral con un examen por TEP, y observaron un descenso de actividad en la corteza orbitofrontal derecha y en la corteza cingulada anterior. Pfleiderer y cols. (2007) observaron, asimismo, una crisis de pánico en un sujeto al que se le estaba haciendo una exploración de RMf y advirtieron un aumento de actividad en la amígdala. Phan y cols. (2005) encontraron que, en pacientes con trastorno de ansiedad social, se producía un aumento de activación en la amígdala cuando miraban imágenes de caras con expresiones de enfado, repugnancia o miedo. Además, la activación de la amígdala se relacionaba positivamente con la gravedad de sus síntomas. Monk y cols. (2008) hallaron en adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada un aumento de activación en la amígdala y un descenso en la corteza prefrontal ventrolateral mientras veían caras de enfado. También obtuvieron pruebas de que la activación de la CPFvm suprimía la activación de la amígdala en los sujetos de control sanos, pero no en aquellos con trastornos de ansiedad. (Como recordará del Capítulo 11, la CPFvm es esencial en la extinción e inhibición del miedo y la ansiedad.) Stein y cols. (2007) observaron en estudiantes universitarios con niveles altos de ansiedad (pero no diagnosticados de un trastorno de ansiedad) un aumento de activación en la amígdala y la corteza de la ínsula, ambas relacionadas positivamente con medidas de ansiedad de los estudiantes.

Ty y cols. (2011) encontraron que la estimulación optogenética de terminales de neuronas del núcleo basolateral amigdalino que forman sinapsis con neuronas del núcleo central causaba el fin inmediato de la conducta ansiosa en los ratones. Y, al contrario, la inhibición optogenética de estas mismas terminales inducía conductas de ansiedad. Los métodos optogenéticos, descritos en el Capítulo 5, son alentadores respecto al descubrimiento de los circuitos neuronales implicados en el desarrollo y control de la ansiedad.

TRATAMIENTO

Los trastornos de ansiedad se tratan, en ocasiones, con benzodiacepinas. Como acabamos de ver, el aumento de actividad de la amígdala es una característica común de los trastornos de ansiedad. En la amígdala hay una alta concentración de receptores $GABA_A$, que es donde actúan las benzodiacepinas. Paulus y cols. (2005) encontraron que la administración de una benzodiacepina (loracepam) disminuía la activación tanto de la amígdala como de la ínsula en sujetos que estaban viendo caras con expresiones de emoción. La administración de flumacenilo, un antagonista de las benzodiacepinas (que ejerce una acción opuesta a la de los sedantes benzodiacepínicos), produce pánico en pacientes con trastorno de angustia, pero no en los sujetos de control (Nutt y cols., 1990).

Las benzodiacepinas se usan a menudo como tratamiento médico urgente en los trastornos de ansiedad, porque sus efectos terapéuticos son de inicio rápido. Sin embargo, no son tan satisfactorias para el tratamiento a largo plazo. Provocan sedación, inducen tolerancia y síntomas de abstinencia, y tienen riesgo de adicción. Por estos motivos, los investigadores han buscado otros fármacos para los trastornos de ansiedad. Las benzodiacepinas ejercen sus efectos interaccionando con los receptores $GABA_A$ a través de un lugar de unión desconocido. Las sustancias químicas que activan uno de los

booksmedicos.org

lugares de unión conocidos de este receptor, el lugar de unión a neuroesteroides, promueven la actividad del receptor $GABA_A$. En las crisis de ansiedad, está suprimida la síntesis de neuroesteroides (y, por tanto, la actividad del receptor $GABA_A$). Un fármaco recientemente desarrollado, XBD173, favorece la síntesis de neuroesteroides, aumentando así la actividad del receptor $GABA_A$. Las pruebas con pacientes han demostrado que el compuesto reduce la ansiedad y no produce sedación ni síntomas de abstinencia tras 7 días de tratamiento (Nothdurfter y cols., 2011). Por estos motivos, este fármaco parece un candidato prometedor para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Como se estudió en el Capítulo 16, la serotonina parece estar implicada en la depresión. Muchos datos sugieren que la serotonina también juega un papel en los trastornos de ansiedad. Aunque los síntomas de los trastornos de ansiedad que se analizan en este apartado son muy diferentes de los del trastorno obsesivo-compulsivo (que se describe en el apartado siguiente), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales actúan como potentes agonistas de la serotonina (como la fluoxetina), se han convertido en la medicación preferente para tratar todos estos trastornos —preferiblemente, en combinación con terapia cognitivo-conductual (Asnis y cols., 2001; Ressler y Mayberg, 2007)—. La Figura 17.1 muestra los efectos de la fluvoxamina, un ISRS, en la cantidad de crisis de pánico en pacientes con dicho trastorno (véase la ***Figura 17.1***).

Como también se estudió en el Capítulo 16, la administración de agonistas indirectos del receptor NMDA que se ligan al lugar de unión de la glicina se ha utilizado experimentalmente para tratar, con resultados satisfactorios, los síntomas de esquizofrenia. Las investigaciones preliminares sugieren que lo mismo podría suceder en el caso del trastorno de ansiedad. Varios estudios han utilizado, con éxito, D-cicloserina (DCS) junto con terapia cognitivo-conductual para tratar a pacientes con trastorno de ansiedad. Por ejemplo, los estudios han demostrado que la DCS facilita el tratamiento de la acrofobia (miedo a las alturas), trastorno de ansiedad social y trastorno de angustia (véase la ***Figura 17.2***).

Para tratar los trastornos de ansiedad, la terapia cognitivo-conductual a menudo se sirve de técnicas que desensibilizan a los pacientes respecto a situaciones que temen. Por ejemplo, Ressler y cols. (2004) utilizaron un programa de ordenador para exponer a sus pacientes a un ascensor virtual de cristal que los elevaba

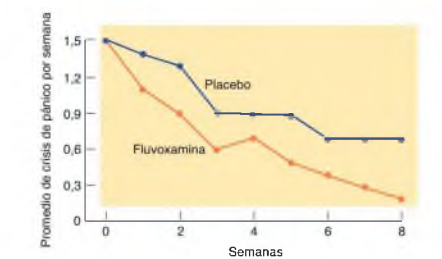


FIGURA 17.1 Fluvoxamina y trastorno de angustia
Efectos de la fluvoxamina (un ISRS) en la gravedad del trastorno de angustia.
(Basado en datos de Asnis y cols., 2001.)

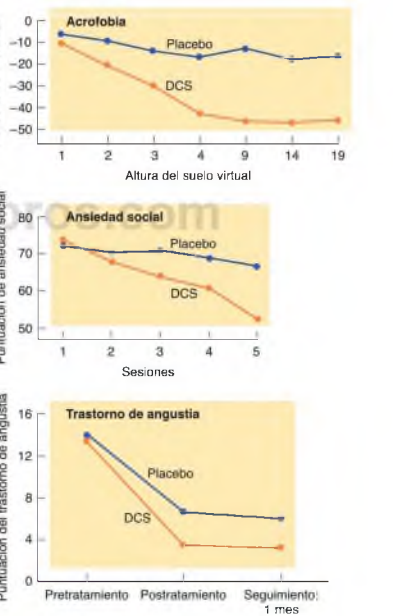


FIGURA 17.2 D-cicloserina y trastornos de ansiedad
Los gráficos muestran los efectos de D-cicloserina (DCS) y placebo junto con terapia cognitivo-conductual sobre los síntomas de la acrofobia (miedo a las alturas), fobia social y trastorno de angustia.
(Basado en datos de Ressler y cols., 2004 (acrofobia), Guastella y cols., 2010b (fobia social), y Otto y cols., 2010 (trastorno de angustia)).

booksmedicos.org

gradualmente cada vez a mayor altura del suelo. Este procedimiento parece actuar extinguiendo una respuesta emocional condicionada. De hecho, un estudio realizado por Walker y cols. (2002) halló que la inyección de D-cicloserina facilitaba la extinción de una respuesta emocional condicionada (REC) en ratas, si bien el fármaco no repercutía en la ejecución de la REC a no ser que se administrara junto con un entrenamiento de extinción: las inyecciones del fármaco no tenían efectos por sí solas. Posiblemente, la D-cicloserina ejerce su efecto terapéutico mediante el aumento de la capacidad de la terapia cognitivo-conductual para extinguir las respuestas de miedo.

Trastorno obsesivo-compulsivo

DESCRIPCIÓN

Como su nombre indica, las personas con un **trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)** padecen **obsesiones** (pensamientos que no pueden evitar) y **compulsiones** (conductas que no pueden dejar de hacer). Las obsesiones incluyen preocupación o desagrado respecto a las secreciones corporales, la suciedad, los gérmenes y similares, temor a que algo terrible pueda ocurrir y necesidad de simetría, orden o exactitud. La mayoría de las compulsiones pueden incluirse en una de estas cuatro categorías: *contar, comprobar, limpiar* y *evitar*. Por ejemplo, estas personas pueden comprobar repetidamente que los fogones de la cocina estén apagados y que las ventanas y las cerraduras estén cerradas. Algunas personas llegan a lavarse las manos cientos de veces al día, incluso si estas llegan a cubrirse de llagas dolorosas. Hay quienes limpian meticulosamente su piso o lavan, secan y tienden su ropa sin cesar. Algunos tienen miedo de salir de casa porque temen la contaminación y evitan tocar a miembros de su familia. Si accidentalmente llegan a «contaminarse», por lo general llevan a cabo largos rituales de purificación.

Las obsesiones pueden verse en una serie de trastornos mentales, entre los que se incluye la esquizofrenia. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con esquizofrenia, los que padecen un trastorno obsesivo-compulsivo reconocen que sus pensamientos y conductas carecen de sentido y desearían desesperadamente no tenerlos. Las compulsiones se van haciendo cada vez más y más perentorias hasta que interfieren en la profesión y la vida cotidiana de los pacientes.

La prevalencia del trastorno obsesivo-compulsivo es del 1-2 %, y su diagnóstico es algo más frecuente en mujeres que en hombres. El TOC suele comenzar en la juventud (Robbins y cols., 1984). Es poco probable que las personas con síntomas graves de este trastorno se casen, quizá por el frecuente miedo obsesivo a la suciedad y la contaminación o debido a la vergüenza asociada a los rituales que se ven impelidos a realizar, lo que hace que eviten el contacto social (Turner, Beidel y Nathan, 1985).

Algunos investigadores opinan que las conductas compulsivas observadas en el TOC son una forma de conductas típicas de la especie —por ejemplo, asearse, limpiar y estar atento a las fuentes de posibles peligros— que se han liberado de los mecanismos normales de control debido a una disfunción cerebral (Wise y Rapoport, 1988). Fiske y Haslam (1997) han sugerido que las conductas propias del trastorno obsesivo-compulsivo son, simplemente, ejemplos patológicos de una tendencia comportamental natural a desarrollar y practicar rituales sociales. Por ejemplo, la gente lleva a cabo rituales sociales para resaltar transiciones o cambios en la condición social, para diagnosticar o curar enfermedades, para desagraviar a sus dioses o para asegurarse el éxito de la cacería o de la cosecha. Consideremos el siguiente ejemplo (tomado de Fiske y Haslam, 1997):

> Imagínese que está viajando por un país desconocido. Dando un paseo, ve a un hombre vestido de rojo, de pie sobre una alfombra roja, en el umbral de una puerta pintada de rojo... Reza la misma oración seis veces. Saca seis jofainas llenas de agua y las dispone meticulosamente de forma simétrica delante de la puerta. Luego, se lava las manos seis veces en cada una de las seis jofainas, realizando exactamente los mismos movimientos cada vez. Mientras que hace esto, repite la misma frase y de vez en cuando se golpea suavemente el lóbulo de la oreja con el dedo de la mano derecha. Con la ayuda de un intérprete, le pregunta qué está haciendo. Él le contesta que hay peligrosas sustancias contaminantes en el suelo... [y que] debe purificarse o puede pasar algo terrible. Parece deseoso de explicarle sus preocupaciones (p. 211).

¿Por qué actúa así este hombre? ¿Es un sacerdote siguiendo un ritual sagrado o padece un trastorno obsesivo-compulsivo? Sin saber algo más acerca de los rituales espirituales que practican los miembros de su civilización, no podemos decirlo. Fiske y Haslam compararon las características del TOC y de otros trastornos psicológicos con las descripciones de rituales, trabajos u otras actividades en 52 culturas, y hallaron que características del TOC podían observarse en los rituales de esas culturas, aunque las características de

▷ **trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)** Trastorno mental caracterizado por obsesiones y compulsiones.
▷ **obsesión** Pensamiento o idea no deseado que preocupan a una persona.
▷ **compulsión** Sentimiento de estar obligado a hacer algo, incluso si se prefiere no hacerlo.

booksmedicos.org

otros trastornos psicológicos eran mucho menos frecuentes. Tomados en conjunto, los datos sugieren que los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo representan una exageración de tendencias humanas naturales.

Zhong y Liljenquist (2006) encontraron que incluso personas con nivel superior de educación de países industrializados (estudiantes de la Northwestern University, en EE. UU.) pensaban, al parecer sin darse cuenta, en rituales de limpieza para «lavar sus pecados». Los investigadores pidieron a los sujetos que recordaran en detalle acciones tanto éticas como no éticas que habían realizado en el pasado. Luego se les pidió que rellenaran los espacios en blanco de algunas palabras incompletas. Algunos fragmentos de las palabras podían convertirse en palabras relacionadas o no con la limpieza. Por ejemplo, L_ _ _R, D_ _ _A, J_ _ _N podrían ser *lavar, ducha* y *jabón;* o bien *lamer, deuda* y *jamón.* Los sujetos que admitieron haber realizado acciones poco éticas eran más proclives a pensar en palabras relacionadas con limpieza. Y cuando se les ofrecía un regalo consistente en un lápiz o en una toallita antiséptica, era más probable que esos mismos sujetos eligieran la toallita.

POSIBLES CAUSAS

Los datos indican que el trastorno obsesivo-compulsivo se debe, al menos en parte, a factores hereditarios. En varios estudios se ha encontrado una mayor concordancia respecto a obsesiones y compulsiones entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos (Hettema, Neale y Kendler, 2001). En estudios de familias se ha encontrado que el TOC se asocia con un trastorno neurológico que se manifiesta durante la infancia (Pauls y Leckman, 1986; Pauls y cols., 1986). Esta enfermedad, el **síndrome de Gilles de la Tourette**[1], se caracteriza por tics musculares y vocales: muecas faciales, ponerse en cuclillas, marcar el ritmo, dar vueltas rápidas sobre sí mismo, aullar, escupir, sorber por la nariz, toser, gruñir o repetir determinadas palabras (especialmente obscenidades). Leonard y cols. (1992b, 1992c) observaron que la mayoría de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo presentaban tics, y que muchos pacientes con el síndrome de Gilles de la Tourette tenían obsesiones y compulsiones. Grados y cols. (2001) hallaron una asociación familiar entre el TOC y los trastornos de tics (una amplia categoría que incluye al síndrome de Gilles de la Tourette). Estos dos grupos de investigadores opinan que ambos trastornos se deben al mismo genotipo subyacente. No está claro por qué algunas personas con este genotipo llegan a padecer el síndrome de Gilles de la Tourette y otras un trastorno obsesivo-compulsivo.

[1] También llamado *jumping. (N. de la T.).*

Como sucede en la esquizofrenia, no todos los casos de TOC se deben a causas genéticas; a veces el trastorno se manifiesta después de un daño cerebral provocado por diversos factores, como un traumatismo durante el parto, encefalitis o traumatismo craneoencefálico (Berthier y cols., 1966; Hollander y cols., 1990). En particular, los síntomas parecen asociarse con daño o disfunción de los núcleos basales, la circunvolución cingulada y la corteza prefrontal (Giedd y cols., 1995; Robinson y cols., 1995).

Los trastornos de tics (incluido el TOC) pueden originarse por una infección estreptocócica β-hemolítica del grupo A (Perlmutter y cols., 1998; Kawikova y cols., 2010). Dicha infección puede desencadenar diversas enfermedades autoinmunitarias, en las cuales el sistema inmunitario del paciente ataca y daña ciertos tejidos del cuerpo, incluyendo las válvulas cardíacas, los riñones y —en este caso— partes del cerebro. La Figura 17.3 muestra la evolución paralela de los síntomas de una niña y su nivel sanguíneo de ADN-B antiestreptocócico, lo cual indica la existencia de un proceso infeccioso (véase la ***Figura 17.3***).

Los síntomas del TOC parecen producirse por lesión de los núcleos basales. Bodner, Morshed y Peterson (2001) informaron del caso de un hombre de 25 años cuya faringitis no medicada (pertenecía a un grupo religioso que prohibía el uso de antibióticos) se convirtió

síndrome de Gilles de la Tourette Trastorno neurológico caracterizado por tics y vocalizaciones involuntarios y, en ocasiones, por decir compulsivamente exclamaciones obscenas y repetir lo que han dicho otros.

FIGURA 17.3 TOC e infección hemolítica por estreptococos

Evolución paralela de los síntomas de una niña y su nivel de ADN-B antiestreptocócico en sangre, lo que indica la existencia de un proceso infeccioso. Esta relación es una prueba de que una infección por estreptococo β-hemolítico del grupo A puede producir tics y síntomas de TOC, posiblemente afectando a los núcleos basales.

(Basado en datos de Perlmutter y cols., 1998.)

booksmedicos.org

en una enfermedad autoinmunitaria que le produjo obsesiones y compulsiones. Los investigadores encontraron anticuerpos del estreptococo β-hemolítico del grupo A, y las imágenes de RM indicaron anomalías en los núcleos basales. En un estudio de RM, realizado por Giedd y cols. (2000), de 34 niños con TOC o tics asociados a estreptococos se encontró un aumento del tamaño de los núcleos basales, aumento que atribuyeron a una inflamación autoinmunitaria de dicha región.

Varios estudios de neuroimagen funcional han hallado datos indicativos de un aumento de actividad en el lóbulo frontal y el núcleo caudado de pacientes con TOC. Una revisión bibliográfica, de Whiteside, Port y Abramowitz (2004), indicó que los estudios de neuroimagen funcional coincidían en señalar actividad elevada en el núcleo caudado y la corteza orbitofrontal. Guehl y cols. (2008) insertaron microelectrodos en el núcleo caudado de tres pacientes con TOC a los que se estaba evaluando como p#osibles candidatos a neurocirugía, y encontraron que en dos de los pacientes, que dijeron tener pensamientos obsesivos durante la intervención, se registró aumento de la actividad de las neuronas del núcleo caudado. En un tercer paciente, sin estos pensamientos obsesivos, el índice de actividad neural era menor.

En la revisión de Saxena y cols. (1998) se describen varios estudios en los que se determinó la actividad cerebral regional de pacientes con TOC antes y después de un tratamiento satisfactorio con fármacos o con terapia cognitivo-conductual. En general, la mejoría de los síntomas de un paciente se relacionaba con reducción de actividad en el núcleo caudado y la corteza orbitofrontal. Es de resaltar el hecho de que la terapia cognitivo-conductual y la terapia farmacológica produzcan resultados similares: indica que procedimientos muy diferentes pueden producir cambios fisiológicos que alivian un grave trastorno mental.

TRATAMIENTO

Como se mencionó en la introducción de este capítulo, los clínicos elaboraron procedimientos que dañaban la corteza prefrontal o la desconectaban de otras partes del cerebro para tratar a personas con reacciones emocionales inapropiadas. A algunos pacientes con TOC grave se les ha practicado, con resultados positivos, la *cingulotomía*—destrucción quirúrgica de haces de fibras específicos de la zona subcortical del lóbulo frontal, incluyendo el fascículo del cíngulo (que conecta la corteza prefrontal y la cingulada con la corteza límbica del lóbulo temporal), y de una región en la que hay fibras que conectan los núcleos basales con la corteza prefrontal (Ballantine y cols. 1987; Mindus, Rasmussen y Lindquist, 1994)—. Estas intervenciones quirúrgicas tienen una tasa de éxito razonable (Dougherty y cols., 2002). Otro procedimiento quirúrgico relativamente satisfactorio es la *capsulotomía*, en la que se destruye una región del fascículo del cíngulo (la *cápsula interna*) que conecta el núcleo caudado con la corteza prefrontal medial (Rück y cols., 2008). Por supuesto, las lesiones cerebrales no se pueden deshacer, por lo que solo ha de recurrirse a dichos procedimientos como último recurso. Según informan Rück y sus colaboradores, algunos pacientes sufren efectos colaterales adversos después de la intervención, como problemas de planificación de la conducta, apatía o dificultades para inhibir conductas socialmente inadecuadas.

Un caso sorprendente es el de un paciente que realizó su propia psicocirugía. Solyom, Turnbull y Wilensky (1987) presentaron el caso de un hombre joven con un grave trastorno obsesivo-compulsivo cuyos rituales de lavado de manos y otras conductas le hicieron imposible continuar sus estudios o llevar una vida normal. Sintió que su vida ya no merecía la pena y decidió acabar con ella. Colocó el cañón de un rifle de calibre 22 en su boca y apretó el gatillo. La bala penetró por la base del cráneo y lesionó los lóbulos frontales. Sobrevivió, y se asombró al ver que sus compulsiones habían desaparecido. Afortunadamente, el daño no perjudicó su capacidad de hacer planes o llevarlos a cabo. Volvió a la universidad, terminó sus estudios y encontró un trabajo. Su CI no cambió. La cirugía habitual hubiera sido menos peligrosa e imprecisa, pero difícilmente hubiera tenido mayor éxito.

Como vimos en el Capítulo 15, se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda (ECP) es útil para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Puesto que el TOC, al igual que la enfermedad de Parkinson, parece implicar anomalías de los núcleos basales, varios clínicos han intentado utilizar la ECP de los núcleos basales o de los haces de fibras conectados a ellos como tratamiento de este trastorno. Este tipo de terapia parece reducir los síntomas del TOC en algunos pacientes (Abelson y cols., 2005; Larson, 2008). Le Jeune y cols. (2010) describieron que la ECP del núcleo subtalámico, componente esencial de los circuitos corticobasales, reduce los síntomas del TOC. Como mencioné al principio del apartado, una de las formas más modernas de psicocirugía es la destrucción de la cápsula interna. Goodman y cols. (2010) encontraron que la ECP de la cápsula interna redujo los síntomas del TOC en cuatro de seis pacientes con TOC grave y resistente al tratamiento. Una ventaja significativa de la ECP es que, a diferencia de los procedimientos de psicocirugía que destruyen tejido cerebral, es reversible: si la estimulación no resulta beneficiosa, se pueden retirar los electrodos.

booksmedicos.org

En los Capítulos 8 y 14 se mencionó que el núcleo caudado y el putamen reciben información de la corteza cerebral. Una vez procesada por los núcleos basales, la información se transmite por dos vías antes de llegar al tálamo y volver a la corteza: la *vía directa* es excitadora, mientras que la *vía indirecta* es inhibidora (véase de nuevo la ***Figura 8.23***). Saxena y cols. (1998) sugirieron que los síntomas del TOC podrían ser consecuencia de un exceso de actividad de la vía directa, y propusieron que una de las funciones de esta vía es controlar secuencias de conductas aprendidas previamente que han llegado a ser automáticas, de modo que puedan ejecutarse rápidamente. La corteza orbitofrontal, que está implicada en reconocer situaciones importantes para la persona, puede activar esta vía y las conductas que controla. La vía indirecta inhibidora interviene en la supresión de estos automatismos, permitiendo así a la persona adoptar otras conductas, más adaptativas. Así pues, la conducta obsesivo-compulsiva podría derivar de un desequilibrio entre la actividad de las vías directa e indirecta.

Habitualmente se utilizan tres fármacos para tratar los síntomas del TOC: clomipramina, fluoxetina y fluvoxamina. Estos efectivos fármacos antiobsesivos son bloqueantes selectivos de la recaptación de 5-HT; así pues, son agonistas serotoninérgicos. En general, la serotonina tiene un efecto inhibidor sobre las conductas típicas de especie, lo que ha llevado a varios investigadores a especular que estos fármacos alivian los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, reduciendo la densidad de la tendencia innata a contar, comprobar, limpiar y escapar que puede subyacer tras este trastorno. Las regiones del cerebro que se han relacionado con el TOC, incluyendo la corteza orbitofrontal y los núcleos basales, reciben *input* de los terminales serotoninérgicos (Lavoie y Parent, 1990; El Mansari y Blier, 1997).

La importancia de la actividad serotoninérgica en la inhibición de las conductas compulsivas ha sido puesta de relieve por tres interesantes conductas de este tipo: la tricotilomanía, la onicofagia y la acrodermatitis (dermatitis de las extremidades). La *tricotilomanía* consiste en tirarse del cabello compulsivamente: quienes padecen este trastorno (casi siempre mujeres) a menudo pasan horas por la noche arrancándose los cabellos uno a uno, comiéndoselos a veces (Rapoport, 1991). La *onicofagia*, en comerse las uñas de modo compulsivo, lo cual, en casos extremos, puede producir graves lesiones en las puntas de los dedos (no es poco frecuente que quienes son lo suficientemente ágiles para hacerlo se muerdan las uñas de los pies). En estudios doble ciego se ha demostrado que en ambos trastornos se obtienen buenos resultados con clomipramina, el fármaco de elección preferente para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo (Leonard y cols., 1992a).

La *acrodermatitis* provocada por lameduras es una enfermedad propia de los perros, no de los seres humanos. Algunos perros se lamen continuamente alguna parte del cuerpo, en especial las muñecas o tobillos (llamados el *carpo* y el *corvejón*). Los lengüetazos hacen que se caiga el pelo y suelen erosionar también la piel. Parece ser que el trastorno tiene un origen genético: se observa casi exclusivamente en razas de un tamaño considerable, como el gran danés, el perro labrador y el pastor alemán, y viene de familia. En un estudio doble ciego se observó que la clomipramina reduce esta conducta compulsiva (Rapoport, Ryland y Kriete, 1992). En un principio, cuando leímos el término *double blind* (en castellano, estudio doble ciego) en el trabajo de Rapoport y colaboradores, nos divirtió pensar que los investigadores tenían cuidado de que los perros no se dieran cuenta de si les estaban dando clomipramina o un placebo. Luego caímos en la cuenta de que, evidentemente, era a los propietarios de los perros a quienes había que ocultárselo.

Vimos en el subapartado anterior que un agonista del receptor NMDA, la D-cicloserina, parece ser útil para tratar los síntomas de los trastornos de ansiedad. Este fármaco al parecer también resulta eficaz para tratar los síntomas del TOC. Un estudio doble ciego realizado por Wilhelm y cols. (2010) encontró que, en comparación con pacientes que recibieron placebo, los que recibieron D-cicloserina junto con sesiones de terapia cognitivo-conductual manifestaron una disminución mayor de sus síntomas obsesivos y mantenían esa mejoría tras terminar las sesiones. Posiblemente, el fármaco facilitó la extinción de pensamientos y conductas inadaptativas, del mismo modo que facilita la extinción de respuestas emocionales condicionadas en pacientes con trastornos de ansiedad (véase la ***Figura 17.4***).

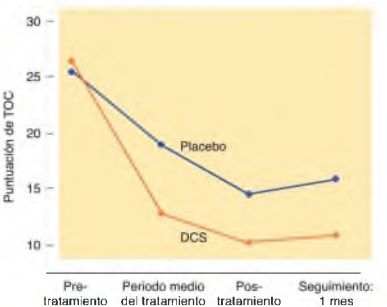


FIGURA 17.4 D-cicloserina y TOC
El gráfico muestra los efectos de D-cicloserina y placebo junto con terapia cognitivo-conductual sobre los síntomas de la conducta obsesivo-compulsiva.
(Basado en datos de Wilhelm y cols., 2010.)

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad alteran gravemente la vida de algunas personas. Estas tienen periódicamente crisis de pánico, durante las cuales experimentan intensos síntomas de actividad neurovegetativa y, con frecuencia, se sienten como si fueran a morir. Las crisis de pánico suelen conducir a agorafobia o miedo a encontrarse lejos de un lugar seguro, como el hogar. Los estudios de familias y de gemelos han demostrado que el trastorno de angustia es, al menos en parte, hereditario, lo cual sugiere que tiene causas biológicas.

Las sustancias que activan el sistema neurovegetativo, como cafeína, yohimbina, inyecciones de lactato o inhalación de aire con alto contenido en dióxido de carbono, pueden desencadenar crisis de pánico en muchas personas vulnerables. Las crisis se pueden aliviar con benzodiacepinas, mientras que un antagonista benzodiacepínico puede provocar una crisis de pánico. Hoy en día, el tratamiento médico preferente de las crisis de pánico son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Además, la existencia de un alelo determinado del gen del BDNF se asocia con mayores niveles de ansiedad. Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la amígdala y la corteza cingulada, la prefrontal y la de la ínsula están implicadas en los trastornos de ansiedad.

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones (pensamientos no deseados) y conductas compulsivas (conductas irrefrenables, relacionadas especialmente con la limpieza y la preocupación por el peligro). Algunos investigadores opinan que dichas conductas reflejan tendencias comportamentales típicas de la especie exageradas.

El TOC tiene una base hereditaria y se relaciona con el síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno neurológico caracterizado por tics y verbalizaciones insólitos. Se puede deber a daño cerebral durante el nacimiento, encefalitis y traumatismos craneoencefálicos, especialmente cuando estos afectan a los núcleos basales. Una infección estreptocócica β-hemolítica del grupo A puede inducir una crisis autoinmunitaria —supuestamente actuando sobre los núcleos basales— que produce síntomas del TOC.

Los estudios de neuroimagen funcional indican que los pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo suelen tener un exceso de actividad en la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y el núcleo caudado. El tratamiento farmacológico o la terapia de modificación de conducta que son eficaces para reducir los síntomas de TOC reducen, por lo general, el grado de actividad de la corteza orbitofrontal y el núcleo caudado. En casos graves de TOC que no responden a otros tratamientos, procedimientos quirúrgicos como la cingulotomía y la capsulotomía pueden proporcionar alivio. La estimulación cerebral profunda mediante electrodos implantados ha resultado eficaz en algunos pacientes y, a diferencia de la cingulotomía y la capsulotomía, tiene la ventaja de ser reversible. Los fármacos más eficaces son los ISRS, como, por ejemplo, la clomipramina. Algunos investigadores opinan que la clomipramina y sustancias relacionadas alivian los síntomas del TOC al aumentar la actividad de las vías serotoninérgicas que desempeñan un papel inhibidor de las conductas típicas de la especie. La clomipramina también suprime otros tres tipos de conductas compulsivas: la tricotilomanía, la onicofagia y (en perros) la acrodermatitis. Junto con la terapia cognitivo-conductual, la D-cicloserina, que actúa como agonista indirecto de los receptores NMDA, parece reducir, asimismo, los síntomas del TOC.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

La mayoría de las personas razonables estarían de acuerdo en que no se puede culpar a una persona con un trastorno mental por sus pensamientos o conductas. La mayoría de nosotros simpatizaríamos con alguien cuya vida está alterada por crisis de pánico o por obsesiones y compulsiones y no interpretaríamos sus dificultades como falta de fuerza de voluntad. A fin de cuentas, ya se deban esos trastornos a experiencias traumáticas o a anomalías cerebrales (o a ambas causas), la persona afectada no ha elegido su forma de ser. Pero ¿qué ocurre con ejemplos menos dramáticos? ¿Culparíamos a alguien por su timidez o su hostilidad u otros rasgos de inadaptación de su personalidad? Si, según defienden muchos psicólogos, las características de la personalidad están determinadas en gran parte por la herencia (y, por tanto, por la estructura y química del cerebro), ¿cuáles son las implicaciones de nuestro concepto de «culpabilidad» y de «responsabilidad personal»?

booksmedicos.org

Trastorno autista

Descripción

Cuando nace un niño, sus padres habitualmente esperan quererle y cuidarle y, a su vez, ser queridos y atendidos por él. Lamentablemente, algunos niños nacen con un trastorno que afecta a su capacidad de corresponder al afecto de sus padres. Los síntomas del **trastorno autista** (a menudo llamado sencillamente *autismo*) incluyen dificultades para establecer relaciones sociales normales con los demás, desarrollo anómalo de la capacidad de comunicarse y una conducta estereotipada y repetitiva. La mayoría de quienes padecen un trastorno autista presentan alteraciones cognitivas. El síndrome fue denominado y caracterizado por Kanner (1943), quien eligió el término (*auto*, «sí mismo», *-ism*, «estado») para referirse al aparente ensimismamiento del niño.

Según una revisión de Silverman y cols. (2010), la incidencia de autismo es del 0,6-1 % de la población y es cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres. Sin embargo, si se consideran tan solo los casos de autismo con retraso mental, la proporción desciende a 2:1, y si solo se consideran los de autismo de alto funcionamiento (los de inteligencia media o superior a la media y capacidad de comunicación razonablemente buena), la proporción desciende a un 7:1 (Fombonne, 2005). Estos datos sugieren que las alteraciones de relación social son mucho más frecuentes en hombres, mientras que las alteraciones cognitivas y de comunicación se reparten más o menos por igual entre hombres y mujeres. En un principio, los clínicos pensaban que el autismo era más prevalente en familias con nivel socioeconómico alto, pero en estudios más recientes se ha encontrado que la frecuencia de casos de autismo es la misma en todas las clases sociales. En las dos últimas décadas ha aumentado la incidencia estimada del autismo, pero los datos científicos indican que el incremento aparente se debe a una mayor toma de conciencia del trastorno y la ampliación de los criterios diagnósticos. Por cierto, los estudios no han logrado encontrar indicios de que el autismo esté ligado a la vacunación infantil. En realidad, el investigador que aseguró originalmente haber obtenido datos científicos a favor de una relación entre vacunas y autismo fue considerado culpable de fraude por parte del General Medical Council de Reino Unido, y el artículo que aseveraba por primera vez esta teoría fue retirado por la revista que lo publicó, *The Lancet* (Dwyer, 2010).

El trastorno autista es uno de los diversos trastornos generalizados del desarrollo que comparten síntomas similares. El *síndrome de Asperger*, la forma más leve de los *trastornos del espectro autista*, suele ser menos grave que el autismo y sus síntomas no incluyen un retraso del desarrollo del lenguaje ni problemas cognitivos importantes. Los principales síntomas del síndrome de Asperger son carencia o dificultades de interacción social, así como comportamientos repetitivos y estereotipados junto con interés obsesivo por cuestiones nimias. El *trastorno de Rett* es un síndrome neurológico genético. Ocurre en niñas y se acompaña de una interrupción del desarrollo normal del cerebro que tiene lugar durante la infancia. Los niños que padecen un *trastorno desintegrativo infantil* tienen un desarrollo intelectual y social normal, pero luego, en algún momento entre los 2 y los 10 años, manifiestan una grave regresión que desemboca en autismo.

Según el DSM-IV, el diagnóstico de trastorno autista requiere que se manifiesten tres categorías de síntomas: alteración de la interacción social, falta o inadecuación de la capacidad de comunicación y conductas estereotipadas. La alteración de la interacción social es el primer síntoma que aparece. Los niños con trastorno autista no parecen dar importancia a que les tomen en brazos, o pueden arquear la espalda cuando se hace, como si lo rechazaran. No miran ni sonríen a quienes les cuidan. Si están enfermos, tienen una herida o están cansados, no buscan a nadie para encontrar consuelo. A medida que se hacen mayores, no establecen relaciones sociales con otros niños y evitan el contacto ocular con ellos. En los casos graves, las personas con autismo parecen, incluso, no reconocer la existencia de otras personas.

Frith, Morton y Leslie (1991) sugirieron que las dificultades de socialización, capacidad de comunicación e imaginación características del autismo provienen de anomalías cerebrales que impiden a los pacientes establecer una «teoría de la mente». Es decir, no pueden «predecir y explicar la conducta de otros seres humanos en términos del estado mental de estos» (p. 434). No pueden deducir los pensamientos, sentimientos e intenciones de los demás basándose en su expresión emocional, su tono de voz y su conducta. Como se lamentaba un paciente con autismo, comparando sus habilidades sociales con las de otras personas: «Los demás parecen tener un sentido especial con el que pueden leer el pensamiento de otros» (Rutter, 1983).

El desarrollo de la capacidad lingüística de los pacientes con autismo es anómalo e incluso nulo. Con frecuencia repiten lo que se les dice y pueden referirse a sí mismos como lo hacen los demás —en segunda o tercera persona—. Por ejemplo, pueden decir «¿Quieres leche?» cuando realmente quieren decir «Quiero leche». Pueden aprender de memoria palabras y frases, pero no logran emplearlas de forma productiva y creativa. Los que adquieren una capacidad de lenguaje

trastorno autista Trastorno crónico cuyos síntomas incluyen fracaso en desarrollar relaciones sociales normales con los demás, deficiente desarrollo de la capacidad de comunicarse, falta de capacidad de imaginación, así como movimientos estereotipados y repetitivos.

booksmedicos.org

moderadamente buena hablan de sus propias preocupaciones sin tener en cuenta los intereses de los demás. Suelen interpretar literalmente lo que dicen otros. Por ejemplo, cuando se le dice a un paciente con autismo: «¿Me puedes pasar la sal?», este puede limitarse a decir «Sí» —y no porque esté intentando ser bromista o sarcástico—.

Estos pacientes, por lo general, tienen intereses y conductas extraños. Así, pueden realizar movimientos estereotipados, como mover las manos hacia atrás y hacia delante o balancearse hacia atrás y hacia delante. Pueden llegar a examinar un objeto de forma obsesiva, olisqueándolo, sintiendo su textura o moviéndolo de un lado a otro. Pueden apegarse a un objeto determinado e insistir en llevarlo consigo constantemente. Pueden ocuparse en alinear objetos o formar figuras con ellos, ajenos a lo que sucede a su alrededor. A menudo insisten en seguir una rutina precisa y pueden alterarse violentamente si se les impide hacerlo. No tienen juegos simbólicos y no se interesan por historias que impliquen fantasía. Aunque la mayoría de las personas con autismo padece retraso mental, no todos son retrasados mentales; y, a diferencia de la mayoría de estos, pueden ser físicamente hábiles y distinguidos. Algunos tienen capacidades excepcionales aisladas, como multiplicar muy rápido dos números de cuatro dígitos sin esfuerzo aparente.

Posibles causas

Cuando Kanner describió inicialmente el autismo sugirió que tenía un origen biológico, pero, no mucho después, algunos clínicos influyentes argumentaron que era un trastorno aprendido. Dicho de un modo más preciso, se enseñaba a ser así —lo enseñaban padres fríos, insensibles, distantes, exigentes e introvertidos—. Bettelheim (1967) opinaba que el autismo era similar a la conducta apática, retraída y desesperanzada que se observaba en algunos supervivientes de los campos de concentración alemanes de la Segunda Guerra Mundial. Se puede imaginar el sentimiento de culpabilidad de los padres a quienes un profesional de la salud mental les dice que son los responsables del conmovedor estado de su hijo. Algunos profesionales interpretaron la manifestación de autismo como una prueba de abusos a menores y recomendaron que estos niños fueran separados de sus familias y criados por padres adoptivos.

Hoy en día, profesionales e investigadores en el campo de la salud mental están convencidos de que el autismo se debe a factores biológicos y que no se debería culpar a los padres, sino ofrecerles apoyo y comprensión. En estudios rigurosos se ha comprobado que los padres de niños con autismo son tan afectuosos, sociables y sensibles como otros padres (Cox y cols., 1975). Además, los padres que tienen un hijo autista a menudo han criado a uno o más niños normales. Si se tratara de un fallo de los padres, se debería esperar que *toda* su descendencia fuera autista.

HERENCIA

Los datos científicos indican que el autismo tiene un gran componente hereditario. La mejor prueba de que existen factores genéticos en el autismo procede de los estudios con gemelos. Dichos estudios indican que la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos oscila en torno al 70 %, mientras que la de los gemelos dicigóticos estudiados hasta el momento es aproximadamente del 5 %. La tasa de concordancia para los más ampliamente definidos como trastornos del espectro autista (TEA) es del 90 % para los gemelos monocigóticos y del 10 % para los dicigóticos (Sebat y cols., 2007). Un estudio de Ozonoff y cols. (2011) describió que un lactante con un hermano mayor diagnosticado de TEA tiene una probabilidad del 18,7 % de desarrollar un TEA. Si hay múltiples hermanos mayores afectados, el riesgo asciende al 32,2 %. Los estudios genéticos indican que el trastorno autista puede estar causado por una amplia gama de mutaciones, especialmente las que interfieren el desarrollo neural y la comunicación (Betancur, Sakurai y Buxbaum, 2009).

PATOLOGÍA CEREBRAL

El hecho de que el autismo sea en gran parte hereditario es supuestamente una prueba de que el trastorno deriva de anomalías estructurales o bioquímicas cerebrales. Por otra parte, una serie de estados patológicos —especialmente los que ocurren durante el desarrollo prenatal— pueden producir síntomas de autismo. Los datos sugieren que aproximadamente un 10 % de todos los casos de autismo tienen causas biológicas definidas, como rubéola (sarampión alemán) durante el embarazo, talidomida prenatal, encefalitis causada por virus herpes y esclerosis tuberosa, un trastorno genético que origina la formación de tumores benignos en muchos órganos, incluyendo el cerebro (De Long, 1999; Rapin, 1999; Fombonne, 2005). Ploeger y cols. (2010) señalan que las interferencias con una fase determinada del desarrollo prenatal pueden causar autismo. La organogénesis precoz es una fase del desarrollo embrionario que tiene lugar durante los días 20-40 después de la fecundación. En esta fase empiezan a desarrollarse los órganos principales, y aquellos factores que interfieran con el desarrollo normal son capaces de provocar múltiples anomalías, como deformidades de las extremidades, malformaciones de cráneo y cara, y alteraciones encefálicas. En la década de los sesenta, muchas mujeres gestantes tomaron talidomida, fármaco que aliviaba las náuseas matutinas. Por desgracia, posteriormente se descubrió que este fármaco causa defectos congénitos graves, autismo incluido. Como la mayoría de las

www.medilibros.com

booksmedicos.org

mujeres sabía cuándo había tomado la talidomida, fue posible correlacionar el momento de exposición al fármaco con el desarrollo de autismo en los hijos de esas mujeres. Resultó que el periodo sensible, durante el cual la exposición a la talidomida tenía más probabilidades de producir autismo, era de 20 a 36 días después de la fecundación, lo que coincide con la fase de organogénesis precoz. Presumiblemente, la interferencia inducida por el fármaco con el desarrollo encefálico en ese momento preparaba el camino al desarrollo posterior de autismo.

Los hallazgos indican que en el desarrollo del cerebro de los niños con autismo se producen anomalías significativas. Courchesne y cols. (2005, 2007) señalan que, aunque el cerebro de un paciente con autismo es, por término medio, algo más pequeño en el momento del nacimiento, comienza a desarrollarse con extraordinaria rapidez, de modo que a los 2 o 3 años de edad es aproximadamente un 10 % mayor que un cerebro normal. Después de esta aceleración temprana, el desarrollo de dicho cerebro se hace más lento, y así, en la adolescencia es tan solo un 1o 2 % mayor de lo normal.

No todas las partes del cerebro «autista» muestran la misma pauta de desarrollo. Las regiones que parecen estar más relacionadas con las funciones afectadas en el autismo presentan el mayor desarrollo en etapas tempranas de la vida y el menor entre la primera infancia y la adolescencia. Por ejemplo, la corteza frontal y la temporal de un cerebro autista se desarrollan rápidamente durante los 2 primeros años de vida, pero luego su tamaño no aumenta, o aumenta poco, durante los 4 años siguientes. En comparación, estas dos regiones se desarrollan un 20 y un 17 %, respectivamente, en un cerebro normal. Sin embargo, la pauta de desarrollo de las regiones de «orden inferior» de la corteza cerebral, como la corteza visual primaria y la corteza extraestriada, es relativamente normal en el cerebro autista. En la amígdala se observa, asimismo, una pauta de evolución anómala durante la etapa de desarrollo. Así, a los 4 años de edad es de mayor tamaño en los niños autistas, y al principio de la vida adulta tiene el mismo tamaño que la amígdala de personas sin autismo, pero contiene menos neuronas (Schuman y Amaral, 2006).

En el cerebro autista también se observan anomalías en la sustancia blanca. Herbert y cols. (2004) encontraron en el cerebro autista un incremento en el volumen de sustancia blanca que contiene axones de corto recorrido, pero no en el que contiene axones de largo recorrido que conectan regiones distantes del cerebro. Courchesne y cols. (2005, 2007) han sugerido que la producción de una cantidad excesiva de neuronas en una etapa evolutiva temprana puede ocasionar que se desarrolle una cantidad tal de axones de corto recorrido que se inhiba el desarrollo de axones de largo recorrido. Este evidente exceso de conexiones entre regiones locales de la corteza cerebral posiblemente podría explicar los talentos y capacidades específicos excepcionales que manifiestan algunos pacientes con autismo.

Los investigadores han utilizado técnicas de neuroimagen estructural y funcional para investigar la base neural de las tres categorías de síntomas autistas. Por ejemplo, Castelli y cols. (2002) presentaron a sujetos normales y a personas con autismo o con síndrome de Asperger que tenían un alto rendimiento intelectual diversas animaciones en las que se veían dos triángulos que interactuaban de diversas maneras intentando lograr un objetivo (p. ej., solo persiguiéndose o compitiendo) o de un modo que sugería que un triángulo intentaba engañar o engatusar al otro. Por ejemplo, un sujeto normal describió así una animación: «Triángulos abrazándose dentro de casa. El mayor quería convencer al pequeño para salir. Este no quería... Otra vez abrazos» (p. 1.843). Las personas del grupo autista pudieron describir con precisión las interacciones de los triángulos dirigidas a conseguir un objetivo, pero tuvieron dificultades para describir con exactitud las «intenciones» de un triángulo que intentaba engañar o engatusar al otro. En otras palabras, les costaba establecer una teoría de la mente. Las imágenes de RMf obtenidas durante la presentación de las animaciones revelaron que en los sujetos del grupo autista el grado de activación de las regiones de los niveles iniciales de la corteza visual de asociación (corteza extraestriada) era normal, pero la activación del surco temporal superior (STS) y de la corteza prefrontal medial era muy bajo (véase la ***Figura 17.5*** y **Represente deducción de las causas** en **MyPsychLab**). Investigaciones anteriores han demostrado que el STS juega un papel importante en detectar los estímulos que indican las acciones que realizan los otros individuos (Allison, Puce y McCarthy, 2000).

La falta de interés en los demás o en entenderlos se refleja en la respuesta del cerebro autista al ver un rostro humano. Como se estudió en el Capítulo 6, el área facial fusiforme (AFF), que se localiza en una región de la corteza visual de asociación en la base del cerebro, está involucrada en el reconocimiento de caras individuales. Un estudio de RMf realizado por Schultz (2005) encontró escasa o nula actividad en el área facial fusiforme de personas adultas con autismo mientras miraban imágenes de caras humanas (véase la ***Figura 17.6***). Estos pacientes reconocen mal las expresiones faciales de emoción o la dirección de la mirada de otra persona, y en muy pocas ocasiones miran a los ojos de los demás. Es como si en ellos el área facial fusiforme no llegara a responder al ver un rostro humano debido a que emplean muy poco tiempo en estudiar la cara de los demás y, por lo tanto, no adquieren la experiencia que adquirimos los demás mediante las relaciones con otros. Grelotti y cols. (2005) informaron del caso de un niño con autismo que tenía un interés exacerbado por los

booksmedicos.org

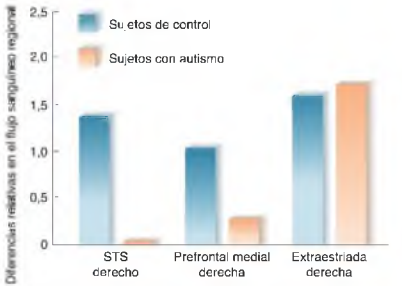


FIGURA 17.5 Teoría de la mente

Activación específica de regiones cerebrales específicas de adultos con autismo y sujetos control normales viendo una animación sobre la «teoría de la mente» de dos triángulos moviéndose interactivamente con intenciones implícitas. STS = surco temporal superior.

(Basado en datos de Castelli y cols., 2002.)

personajes de los dibujos animados Digimón. Un estudio de neuroimagen funcional puso de manifiesto que, en este niño, el AFF no se activaba cuando veía fotografías de caras, pero las de los personajes de Digimón provocaban una fuerte activación de esa región. Este caso apoya la conclusión de que el hecho de que no se active el AFF al ver caras en quienes padecen autismo se debe a la falta de interés en las caras, no a anomalías en el AFF.

En un estudio realizado por Pelphrey y cols. (2002) se encontró que las personas con autismo a las que se les pedía que identificaran las emociones que reflejaban las caras de fotografías no miraban a los ojos de los otros, lo cual proporciona información para juzgar las emociones. Sin duda, esta tendencia contribuye a su poca capacidad de análisis de la información social. En el Capítulo 11 se mencionó que las personas con lesiones en la amígdala tampoco miran a los ojos. Las anomalías del desarrollo de la amígdala en las personas con autismo pueden explicar, al menos en parte, la escasa frecuencia con que establecen contacto ocular con los demás y la dificultad que tienen para evaluar su estado emocional.

Como vimos en el Capítulo 10, la oxitocina, péptido que sirve de hormona y neuromodulador, facilita la formación de vínculos y aumenta la confianza y cercanía a los demás. Modahl y cols. (1998) describieron que los niños autistas tenían una concentración menor de este péptido. Los estudios indican que la oxitocina puede mejorar la sociabilidad de las personas con TEA. Guastella y cols. (2010a) encontraron que la administración de oxitocina aumentaba el rendimiento de adolescentes varones con TEA en una prueba de reconocimiento emocional. Andari y cols. (2010) describieron que la oxitocina mejoraba el rendimiento de adultos con TEA de alto funcionamiento en un juego de lanzar la pelota por ordenador que requería la interacción social con presuntos compañeros.

En los Capítulos 8 y 11 se describió el papel de un circuito de *neuronas espejo* en la percepción de las emociones y del objetivo de la conducta. Dicho circuito se activa al ver a otra persona expresar una emoción o realizar una acción con un propósito determinado. La retroalimentación de esta actividad nos ayuda a entender lo que esa persona siente o está intentando conseguir. En otras palabras, el sistema de neuronas espejo puede estar implicado en nuestra capacidad para entender qué es lo que las personas intentan hacer y para comprender sus emociones.

Iacoboni y Dapretto (2006) sugieren que la carencia de habilidades sociales que se observa en el autismo puede ser consecuencia de un desarrollo anómalo del sistema de neuronas espejo. De hecho, un estudio de neuroimagen funcional realizado por Dapretto y cols. (2006) halló un grado de activación insuficiente del sistema de neuronas motoras espejo en niños con autismo; y en un estudio de resonancia magnética estructural de Hadjikhani y cols. (2006), se observó que la corteza cerebral relacionada con el sistema de neuronas espejo tenía menos espesor en casos de autismo. En la investigación de Senju y cols. (2007) se comprobó que los niños con autismo no bostezaban cuando veían un vídeo de otras personas bostezando. En los sujetos del grupo de referencia se dio un aumento de la frecuencia de bostezos durante o inmediatamente después de ver un vídeo en el que bostezaban otras personas, pero no después de ver vídeos en los que se mostraban otro tipo de movimientos de la boca. Posiblemente, el sistema de neuronas espejo esté implicado en ese tipo de imitación.

FIGURA 17.6 Área facial fusiforme y autismo

Se observa activación del área facial fusiforme en los sujetos de control, pero no en los sujetos con autismo, al ver imágenes de caras humanas.

(Tomado de Schultz, R. T. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, 23, 125-141. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Baron-Cohen (2002) señaló que las características conductuales de las personas con trastornos del espectro autista parecen exageraciones de los rasgos que tienden a asociarse con los hombres. Como vimos, la incidencia de trastornos del espectro autista es cuatro veces mayor en hombres, y del síndrome de Asperger en concreto, nueve veces mayor. Baron-Cohen planteó que estos trastornos podrían ser el reflejo de un «encéfalo masculino extremo». Por ejemplo, destacó que, de media, las mujeres son mejores que los hombres a la hora de deducir los pensamientos o intenciones de otros, más sensibles a las expresiones faciales, tienen más probabilidad de responder con empatía al malestar de los demás, y comparten más con los otros y respetan los turnos. En promedio, los hombres tienen menos probabilidades de mostrar estas características, y más de competir con sus compañeros, participar en juegos violentos y sin reglas, y establecer jerarquías de dominancia. Los hombres también tienden a mostrar más interés por vehículos y armas de juguete, juegos de construcción, y ocupaciones como ingeniería, metalurgia y programación informática, y por lo general son mejores en la interpretación de mapas. En otras palabras, los hombres suelen mostrar más interés por trabajar con objetos físicos y sistemas lógicos que con relaciones sociales. Según Baron-Cohen, las personas con trastornos del espectro autista muestran un patrón exagerado de intereses y conductas masculinos. Por ejemplo, la ausencia de interés por otras personas y la obsesión por contar y poner objetos en fila, características observadas en muchas personas autistas, son contempladas como rasgos masculinos llevados al extremo.

Vimos en el Capítulo 10 que la diferenciación sexual del encéfalo está controlada en gran medida por la exposición a los andrógenos prenatales. Auyeung y cols. (2009) emplearon dos pruebas que miden rasgos autistas con el fin de evaluar la conducta de niños normales cuyas madres se habían sometido a una amniocentesis (extracción de una pequeña cantidad de líquido amniótico durante la gestación). Esta autora y su equipo encontraron una correlación positiva significativa en ambos sexos entre concentración fetal de testosterona y puntuaciones en esas pruebas. Asimismo, Knickmeyer, Baron-Cohen y Fane (2006) describieron que las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita, expuestas a concentraciones anormalmente elevadas de andrógenos durante el desarrollo fetal, tenían un número mayor de rasgos autistas. Aunque la hipótesis de Baron-Cohen fuera correcta, no podemos concluir que el autismo está causado por la exposición prenatal a cantidades excesivas de testosterona. Un «encéfalo masculino extremo» también estaría provocado por anomalías genéticas que aumenten la sensibilidad del encéfalo en desarrollo a los andrógenos, y podría haber (y probablemente haya) otras causas de autismo que no estén relacionadas con la masculinización del encéfalo.

Muchos investigadores han señalado que la existencia de conductas estereotipadas, repetitivas y de preocupaciones obsesivas respecto a determinados temas recuerdan los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo. Como se explicó antes en este capítulo, los síntomas del TOC parecen relacionarse con un aumento de actividad en el núcleo caudado. Las investigaciones sugieren que lo mismo podría explicar los síntomas comportamentales del autismo. Varios estudios han encontrado un aumento del volumen del núcleo caudado en el autismo (Sears y cols. 1999; Langen y cols., 2007). De hecho, Hollander y cols. (2005) hallaron una relación positiva entre el volumen del núcleo caudado derecho y la frecuencia de conductas repetitivas en pacientes con TEA (véase la ***Figura 17.7***).

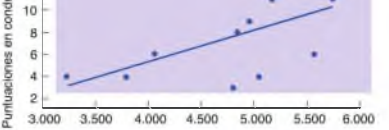


FIGURA 17.7 Núcleo caudado y conducta estereotipada en el autismo

Puntuaciones en conducta repetitiva de pacientes con un trastorno del espectro autista en función del volumen del núcleo caudado derecho. Los volúmenes más grandes se asocian con puntuaciones más altas.

(Adaptado de Hollander y cols., 2005.)

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Autismo

La incidencia del trastorno autista es del 0,6-1 %. Se caracteriza por la falta o insuficiencia de relaciones sociales y habilidades de comunicación, y por movimientos repetitivos y estereotipados. Aunque quienes padecen autismo suelen tener, pero no siempre, retraso mental, pueden presentar una aptitud determinada, de forma aislada, en la que destacan. Quienes padecen autismo tienen dificultades para predecir la conducta de otras personas o para concebir una teoría de la mente que explique por qué los otros actúan como actúan. Tienden a no prestar atención al rostro de los demás, lo cual se refleja en la falta de activación del área facial fusiforme cuando lo hacen, y su capacidad para percibir las expresiones emocionales de la cara de otras personas está disminuida. La vacunación infantil no está relacionada con el desarrollo de autismo.

En el pasado, los clínicos inculpaban del autismo a los padres, pero hoy en día, por lo general, se acepta que es un trastorno de origen biológico. Los estudios genéticos realizados con gemelos han demostrado que el autismo en gran medida se hereda, pero que su manifestación depende de varios genes. El autismo puede deberse también a sucesos que interfieren en el desarrollo prenatal, como la ingesta de talidomida o una infección maternal por rubéola durante la etapa prenatal. Los estudios de resonancia magnética indican que en el cerebro de los niños que llegarán a padecer autismo se produce un desarrollo anormalmente rápido hasta la edad de 2 o 3 años, y luego este desarrollo es más lento que en los niños no afectados. La amígdala sigue una pauta de desarrollo similar. Las regiones del cerebro implicadas en procesos de orden superior, como las funciones de comunicación y la interpretación de los estímulos sociales, se desarrollan más rápidamente en el cerebro autista, pero luego dejan de desarrollarse normalmente. Algunas características del autismo pueden considerarse exageraciones de conductas observadas con más frecuencia en los hombres, lo que ha llevado a la hipótesis de «encéfalo masculino extremo».

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

¿Ha oído hablar de la investigación que indica que las vacunas infantiles se asocian con el desarrollo de autismo? ¿Sabía (antes de leer este capítulo) que la publicación que comunicaba esta investigación y su autor principal han sido desacreditados? ¿Por qué cree que muchos padres siguen teniendo miedo de vacunar a sus hijos?

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Algunos niños tienen dificultad para concentrarse, permanecer quietos y ceñirse a una tarea. En un momento u otro, la mayoría de los niños manifiesta este comportamiento. Pero los que tienen **trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)** muestran estos síntomas con tanta frecuencia que interfieren en su capacidad de aprendizaje.

Descripción

El TDAH es el trastorno de conducta que se manifiesta con mayor frecuencia en la infancia. Por lo general suele descubrirse en el aula, donde se espera que los niños estén sentados tranquilamente y presten atención al profesor o que trabajen sin interrupción en un tema. La incapacidad de algunos niños para cumplir estas expectativas se hace entonces evidente. Les cuesta aplazar sus respuestas, actúan irreflexivamente, a menudo tienen comportamientos temerarios e impetuosos, y se dejan invadir por otras actividades que interfieren en las tareas que están llevando a cabo.

Conforme al DSM-IV, el diagnóstico de TDAH requiere que existan seis o más de nueve síntomas de inatención y seis o más de nueve síntomas de hiperactividad e impulsividad que hayan persistido durante al menos 6 meses. Los síntomas de inatención incluyen hechos como «a menudo le cuesta mantener la atención en tareas o juegos» o «se distrae fácilmente con estímulos ajenos a su actividad»; y los síntomas de hiperactividad e impulsividad incluyen hechos como «a menudo corretea por todos lados o trepa excesivamente en

trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) Trastorno caracterizado por falta de inhibición de las respuestas, falta de mantenimiento de la atención e hiperactividad. Comienza a manifestarse durante la infancia.

booksmedicos.org

situaciones inapropiadas», o «a menudo interrumpe o estorba a los demás (p. ej., se entromete en las conversaciones o los juegos)» (American Psychiatric Association, 1994, pp. 64-65).

El TDAH puede perjudicar gravemente la educación de un niño y la de los otros niños de su clase. Se observa en un 4-5 % de los niños en edad escolar. Los niños tienen una probabilidad 10 veces mayor que las niñas de ser diagnosticados de TDAH, pero en la vida adulta la proporción es aproximadamente de 2:1, lo que sugiere que muchas niñas con este trastorno no llegan a ser diagnosticadas. Dada la variabilidad de los síntomas —en algunos niños los síntomas son básicamente los de inatención; en otros, los de hiperactividad, mientras que otros presentan síntomas mixtos—, la mayoría de los investigadores opinan que este trastorno tiene más de una causa. El diagnóstico suele ser difícil, ya que los síntomas no están bien definidos. El TDAH frecuentemente se asocia con agresión, trastorno de conducta, dificultades de aprendizaje, depresión, ansiedad y baja autoestima. Aproximadamente el 60 % de los niños con TDAH siguen presentando síntomas de este trastorno en la vida adulta, momento en el que una gran cantidad de ellos manifiesta un trastorno de personalidad antisocial o un trastorno de abuso de sustancias (Ernst y cols., 1998). Asimismo, los adultos con TDAH corren más riesgo de tener un rendimiento cognitivo por debajo de sus capacidades y alcanzar un logro profesional más bajo del que cabría esperar dado su nivel de educación (Seidman y cols., 1998). El tratamiento más frecuente del TDAH es administrar metilfenidato (Ritalin), un fármaco que inhibe la recaptación de dopamina. La anfetamina, otro agonista dopaminérgico, también reduce los síntomas de TDAH, pero este fármaco se utiliza mucho menos.

Posibles causas

Hay sólidas pruebas, aportadas tanto por estudios con familias como por estudios con gemelos, de que existen factores hereditarios en la probabilidad de que se llegue a padecer TDAH. Se ha estimado que la probabilidad de heredar el TDAH es alta, oscilando entre el 75 y el 91 % (Thapar, O'Donovan y Owen, 2005).

Según Sagvolden y sus colaboradores (Sagvolden y Sergeant, 1998; Sagvolden y cols., 2005), las conductas impulsivas e hiperactivas que se observan en niños con TDAH son consecuencia de una alteración en el *intervalo del gradiente de refuerzo*, que tiene una pendiente más pronunciada de lo normal. Como se vio en el Capítulo 13, el suceso de un estímulo gratificante puede reforzar la conducta que lo acaba de preceder. Por ejemplo, un poco de comida puede reforzar la conducta de presionar la palanca que acaba de hacer una rata, y una sonrisa puede reforzar los intentos de establecer conversación que hace una persona. Los estímulos reforzadores son más eficaces si siguen inmediatamente a una conducta: cuanto mayor sea el aplazamiento, menos eficaz será el refuerzo. Sagvolden y Sergeant sugieren que ciertas deficiencias de la transmisión dopaminérgica en el cerebro de los pacientes con TDAH aumentan la inclinación de la pendiente del gradiente de refuerzo (intervalo entre la respuesta y el refuerzo), lo que significa que el refuerzo inmediato es aún más eficaz en estos niños, pero que incluso un ligero aplazamiento del refuerzo disminuye su eficacia (véase la ***Figura 17.8***).

¿Por qué una inclinación más pronunciada del gradiente de refuerzo produciría los síntomas del TDAH? Conforme a Sagvolden y sus colaboradores, en quienes tienen un gradiente pronunciado el refuerzo con un breve aplazamiento será aún más eficaz y, por tanto, producirá un exceso de actividad. Por otra parte, estas personas tenderán menos a realizar conductas a las que sigue un aplazamiento del refuerzo, como lo son tantas de nuestras conductas (especialmente, las actividades escolares). En apoyo de esta hipótesis, Sagvolden y cols. (1998) enseñaron a niños normales y a niños con TDAH una tarea de condicionamiento instrumental. Cuando había una señal, las respuestas se reforzarían cada 30 segundos con monedas o chucherías. Cuando no había señal, las respuestas no se reforzarían. Los niños normales aprendieron a responder solo cuando se producía la señal y, cuando se suprimía la señal, esperaban pacientemente hasta que volvía a aparecer. Por el contrario, los

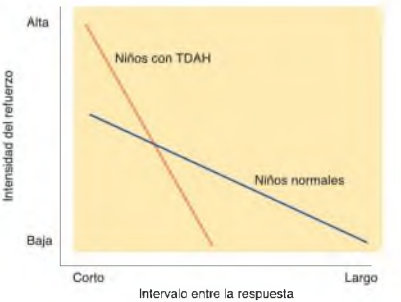


FIGURA 17.8 Intervalo hipotético del gradiente de refuerzo en el TDAH

En el gráfico puede observarse el diferente intervalo del gradiente de refuerzo en función del tiempo en niños con TDAH. Sagvolden y Sergeant (1998) sugirieron que la mayor pendiente del gradiente es la causa de la conducta impulsiva de los niños con TDAH

booksmedicos.org

niños con TDAH presentaron conductas impulsivas —estallidos impulsivos de rápidas respuestas— estuviera o no presente la señal. Según los investigadores, esta pauta de respuesta era lo que cabría esperar de una pronunciada inclinación del gradiente de refuerzo.

Los síntomas de TDAH recuerdan a los que produce el daño de la corteza prefrontal: tendencia a la distracción y al olvido, impulsividad, deficiente planificación de la conducta e hiperactividad (Aron, Robbins y Poldrack, 2004). Como se estudió en el Capítulo 13, la corteza prefrontal juega un papel decisivo en la memoria a corto plazo. Nos servimos de la memoria a corto plazo para recordar lo que acabamos de percibir, para recordar información que acabamos de recuperar de la memoria a largo plazo y para procesar («trabajar en») toda esa información. Por esta razón, con frecuencia se llama a la memoria a corto plazo *memoria de trabajo u operativa*. La corteza prefrontal utiliza la memoria operativa para guiar los pensamientos y la conducta, regular la tensión, registrar las consecuencias de nuestras acciones y organizar planes para futuras acciones (Arnsten, 2008). Las lesiones o anomalías de los circuitos neurales que realizan estas funciones dan lugar a los síntomas del TDAH.

Como se vio en el Capítulo 16, el hecho de que se descubrieran antagonistas dopaminérgicos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia sugirió la hipótesis de que la esquizofrenia se debe al exceso de actividad de la transmisión dopaminérgica. Del mismo modo, el que el metilfenidato, un *agonista* dopaminérgico, alivie los síntomas de TDAH ha sugerido la hipótesis de que este trastorno se debe a una *falta de actividad* de la transmisión dopaminérgica. Como se vio en el Capítulo 13, la vía dopaminérgica mesolímbica desempeña un papel fundamental en el refuerzo, de modo que la sugerencia de que anomalías en la transmisión dopaminérgica intervienen en el TDAH parece razonable.

Berridge y cols. (2006) administraron metilfenidato a ratas y establecieron una dosis moderada que mejoraba su rendimiento en tareas que requerían atención y memoria de trabajo —tareas que implican la participación de la corteza prefrontal—. Mediante microdiálisis determinaron el grado de liberación de dopamina y noradrenalina, encontrando que el fármaco aumentaba el nivel de ambos neurotransmisores en la corteza prefrontal, pero no en otras regiones cerebrales. Un estudio de seguimiento realizado por Devilbiss y Berridge (2008) encontró que una dosis moderada de metilfenidato aumentaba la respuesta de neuronas de la corteza prefrontal y una dosis alta *suprimía* marcadamente la actividad neural.

Muchos estudios han comprobado que el efecto del nivel de dopamina en la corteza prefrontal sobre las funciones de esta región sigue una curva con forma de U invertida (véase la ***Figura 17.9***). Los gráficos de muchas

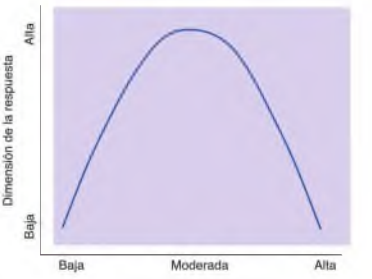


FIGURA 17.9 Curva en forma de U invertida
Curva en forma de U invertida en la que los valores bajos y altos de la variable representada en el eje horizontal se asocian con valores bajos de la variable en el eje vertical y los valores moderados se asocian con valores altos. Posiblemente, la relación entre los niveles de dopamina y los síntomas de TDAH se ajusta a una función similar a esta.

funciones comportamentales tienen forma de U invertida. Por ejemplo, un nivel moderado de motivación mejora el rendimiento en la mayoría de las tareas, pero un nivel muy bajo no induce a la persona a realizar la tarea, y un nivel muy alto suele poner nerviosa a la persona e interfiere su rendimiento. La curva de dosis y respuesta de los efectos del metilfenidato también sigue una función de U invertida, por lo que Berridge y sus colaboradores probaron diferentes dosis del fármaco para encontrar una dosis que optimizara el rendimiento de los animales. Los clínicos han encontrado que lo mismo sucede en el tratamiento del TDAH: las dosis demasiado bajas son ineficaces y las dosis demasiado altas producen un aumento del nivel de actividad que afecta a la atención y el rendimiento cognitivo de los niños.

Una buena prueba de que un nivel alto de dopamina en la corteza prefrontal humana repercute en la conducta procede de estudios realizados con personas con dos variantes diferentes del gen para una enzima que afecta los niveles de dopamina en el cerebro. La COMT (catecol-O-metiltransferasa) es una enzima que degrada las catecolaminas (incluidas la dopamina y la noradrenalina) existentes en el líquido extracelular. Aunque la recaptación es el modo primordial de eliminar las catecolaminas del espacio sináptico, la COMT también interviene en la desactivación de estos neurotransmisores una vez liberados. Mattay y cols. (2003) observaron que los efectos clínicos de las anfetaminas (que son similares a los del metilfenidato) varían: en algunas personas,

booksmedicos.org

las anfetaminas mejoran el estado de ánimo y facilitan el rendimiento en tareas cognitivas, pero en otras tienen el efecto opuesto. Mattay y sus colaboradores examinaron los efectos de las anfetaminas en tareas que requerían memoria operativa en personas con dos variantes diferentes del gen de la COMT. Encontraron que las personas con la variante *val-val*, que tienen un nivel de catecolaminas en el cerebro más bajo, mejoraban su rendimiento cuando se les daba dosis bajas de anfetamina. Por el contrario, la administración de anfetaminas a personas con la variante *met-met*, que tienen niveles cerebrales de catecolaminas más altos, empeoraba su rendimiento. Posiblemente, el primer grupo de personas era impulsado hacia arriba de la curva con forma de U invertida; y el segundo grupo, que ya se encontraba cerca del punto máximo de la curva, era impulsado hacia abajo (véase la ***Figura 17.10***).

Antes se mencionó que Berridge y cols. (2006) encontraron que el metilfenidato aumentaba el nivel de dopamina y de adrenalina en la corteza prefrontal. Parece que ambos efectos mejoran los síntomas del TDAH. Los fármacos que bloquean los receptores α_2 (una de las familias de receptores que responden a la noradrenalina) perjudican el rendimiento de monos en tareas de memoria operativa y producen síntomas de TDAH. Por el contrario, los fármacos que estimulan dichos receptores mejoran el rendimiento (Arnsten y Li, 2005). Los datos sugieren que un nivel óptimo tanto de dopamina como de noradrenalina en la corteza prefrontal facilita el funcionamiento de esa región, y que el efecto del metilfenidato sobre ambos neurotransmisores es lo que explica los efectos terapéuticos del fármaco.

Vimos en el apartado anterior que el cerebro de los niños con autismo se desarrolla de diferente manera que el de los niños no afectados. En un estudio realizado por Shaw y cols. (2007) se observaron, asimismo, diferencias en el desarrollo del cerebro de niños con TDAH. Los investigadores hallaron un retraso del desarrollo cortical en los niños con TDAH. De hecho, el grosor de la corteza cerebral de niños con TDAH a los 10,5 años de edad era más o menos el mismo que el de niños no afectados a los 7,5 años. Finalmente, el desarrollo del cerebro de los niños con TDAH se igualó al de los niños no afectados.

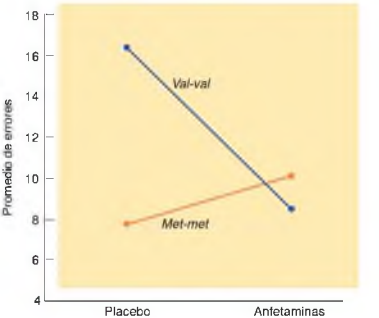


FIGURA 17.10 Interacciones entre anfetaminas y alelos COMT en la memoria operativa

Efectos diferenciales de las anfetaminas en el rendimiento en una tarea de memoria operativa en personas con dos variantes diferentes de gen para la enzima COMT. Las anfetaminas reforzaron el rendimiento de personas con la variante *val-val*, mientras que disminuyeron el de las personas con la variante *met-met*.

(Basado en datos de Mattay y cols., 2003.)

Muchos investigadores opinan que el TDAH se debe a anomalías en una red de regiones cerebrales que implica al estriado (núcleo caudado y putamen), así como a la corteza prefrontal, que tiene conexiones recíprocas con el estriado. Los estudios de neuroimagen funcional apoyan esta hipótesis. Hay estudios que han informado de un descenso del grado de activación del núcleo caudado (Rubia y cols., 1999; Durston y cols., 2003; Vaidya y cols., 2005) o de la corteza prefrontal medial (Rubia y cols., 1999; Tamm y cols., 2004) en sujetos con TDAH mientras realizaban tareas que requerían atención minuciosa y capacidad de inhibir una respuesta. Dada la importancia de la inervación dopaminérgica de ambas regiones, las anomalías de transmisión dopaminérgica podrían ser la razón de las alteraciones de las funciones cerebrales.

RESUMEN INTERMEDIO

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es el trastorno de conducta que se manifiesta más frecuentemente en la infancia. Los niños con TDAH presentan síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad. El tratamiento médico más utilizado es el metilfenidato, un agonista dopaminérgico.

booksmedicos.org

Los estudios realizados con familias y con gemelos indican que en este trastorno hay un componente hereditario. Los datos sugieren que la mayor pendiente del gradiente de refuerzo podría explicar la impulsividad y la hiperactividad. Los estudios de genética molecular han encontrado una asociación entre el TDAH y diferentes alelos para la COMT, una enzima que desactiva las monoaminas.

El desarrollo del cerebro de niños con TDAH se ajusta al del cerebro de los niños no afectados, pero es más lento. La mayoría de los investigadores opinan que el TDAH se debe a anomalías en una red neural de regiones cerebrales que incluye el estriado y la corteza prefrontal. Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado hipoactivación de estas estructuras en el cerebro de personas con TDAH mientras realizaban tareas que precisan atención minuciosa y capacidad de inhibir una respuesta.

Trastornos por estrés

Los estímulos aversivos pueden perjudicar la salud de las personas. Muchos de estos efectos perjudiciales son producidos no por los estímulos en sí mismos, sino por nuestras reacciones ante ellos. Walter Cannon, el fisiólogo que criticó la teoría de James-Lange descrita en el Capítulo 11, introdujo el término **estrés** para referirse a la reacción fisiológica que provoca la percepción de situaciones aversivas o amenazantes.

La palabra *estrés* se ha tomado prestada de la ingeniería, donde se refiere a la acción de las fuerzas físicas en las estructuras mecánicas. En nuestro ámbito puede referirse a las situaciones o a la respuesta del sujeto ante ellas. Cuando aquí decimos que alguien estaba sometido a estrés, queremos decir que alguien estaba expuesto a una situación que le indujo una reacción específica: una **respuesta de estrés.**

Las respuestas fisiológicas que acompañan a las emociones negativas nos preparan para amenazar a los rivales o luchar con ellos, o para escapar de situaciones peligrosas. Walter Cannon introdujo la expresión **respuesta de lucha o huida** para designar las reacciones fisiológicas que nos preparan para los esfuerzos extenuantes que se requieren para luchar o escapar. Por lo general, una vez que se ha amedrentado a o se ha luchado con un adversario, o se ha escapado de una situación peligrosa, la amenaza se ha superado y nuestro estado fisiológico puede volver a la normalidad. El hecho de que las respuestas fisiológicas puedan tener efectos adversos a largo plazo en nuestra salud no tiene importancia, siempre y cuando las respuestas sean breves. Pero, en ocasiones, las situaciones amenazantes son más continuas que episódicas, lo cual produce una respuesta de estrés más o menos continua. Como veremos en el apartado del trastorno por estrés postraumático, en algunas ocasiones las situaciones amenazantes son tan intensas que provocan respuestas que pueden durar meses o años.

Fisiología de la respuesta de estrés

Tal como se explicó en el Capítulo 11, las emociones constan de respuestas comportamentales, neurovegetativas y endocrinas. Estos dos últimos componentes, las respuestas neurovegetativas y las endocrinas, son los que pueden tener efectos perjudiciales para la salud. (Bueno, se supone que también pueden tenerlos los componentes comportamentales; por ejemplo, si una persona imprudente se pelea con alguien que es más grande y fuerte.) Puesto que las situaciones amenazantes generalmente requieren una actividad enérgica, las respuestas neurovegetativas y endocrinas asociadas son catabólicas, es decir, ayudan a movilizar las reservas energéticas del organismo. La rama simpática del sistema neurovegetativo se activa y las glándulas suprarrenales segregan adrenalina, noradrenalina y hormonas esteroideas relacionadas con el estrés. Ya que los efectos de la actividad simpática son similares a los de las hormonas suprarrenales, esta exposición se limitará a las respuestas hormonales.

La adrenalina afecta al metabolismo de la glucosa, haciendo que se pueda disponer de los nutrientes almacenados en los músculos para conseguir la energía requerida por un ejercicio vigoroso. Junto con la noradrenalina, esta hormona aumenta también el aporte sanguíneo que reciben los músculos, incrementando el gasto cardíaco. De esta manera aumenta, asimismo, la presión arterial, lo cual, a largo plazo, contribuye a las enfermedades cardiovasculares.

estrés Término general, impreciso, que se puede referir tanto a una respuesta de estrés como a una situación que induce una respuesta de estrés.

respuesta de estrés Reacción fisiológica causada por la percepción de situaciones aversivas o amenazantes.

respuesta de lucha o huida Respuesta típica de la especie que prepara a la lucha o a la huida. Se piensa que es responsable de algunos de los efectos nocivos de las situaciones estresantes sobre la salud.

booksmedicos.org

Además de su función de hormona del estrés, la noradrenalina (como sabe el lector) se segrega en el cerebro y actúa como neurotransmisor. Al parecer, algunas de las respuestas comportamentales y fisiológicas producidas por los estímulos aversivos están mediadas por neuronas noradrenérgicas. Por ejemplo, en estudios con microdiálisis se ha encontrado que las situaciones estresantes aumentan la liberación de noradrenalina en el hipotálamo, la corteza frontal y la región lateral del prosencéfalo basal (Yokoo y cols., 1990; Cenci y cols., 1992). Montero, Fuentes y Fernández Tome (1990) descubrieron que la lesión de los axones noradrenérgicos que ascienden desde el tronco del encéfalo al prosencéfalo impide el aumento de la presión arterial que produce habitualmente el estrés por aislamiento social. La liberación de noradrenalina en el cerebro inducida por estrés está controlada por una vía que va desde el núcleo central de la amígdala al *locus coeruleus*, el núcleo del tronco del encéfalo que contiene neuronas que segregan noradrenalina (Van Bockstaele y cols., 2001).

La otra hormona relacionada con el estrés es el *cortisol*, un esteroide segregado por la corteza suprarrenal. Al cortisol se le llama **glucocorticoide** porque tiene una notable influencia en el metabolismo de la glucosa. Además, los glucocorticoides ayudan a degradar las proteínas y a convertirlas en glucosa, contribuyen a la producción de grasas disponibles como fuente de energía, aumentan el flujo sanguíneo y estimulan la reactividad comportamental, posiblemente a través de sus efectos sobre el cerebro. Disminuyen la sensibilidad de las gónadas a la hormona luteinizante (*luteinizing hormone* o LH), lo cual suprime la secreción de hormonas esteroideas sexuales. De hecho, Singer y Zumoff (1992) encontraron que los niveles sanguíneos de testosterona en médicos varones residentes de hospital estaban marcadamente disminuidos, se supone que debido al estresante ritmo de trabajo que se veían obligados a seguir. Los glucocorticoides tienen también otros efectos fisiológicos, algunos de los cuales son poco conocidos. Casi todas las células del cuerpo tienen receptores para los glucocorticoides, lo que significa que son pocas las no afectadas por tales hormonas.

La secreción de glucocorticoides está controlada por neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), cuyos axones terminan en la eminencia media, donde se localizan los capilares hipotalámicos de la irrigación sanguínea del sistema porta a la adenohipófisis. Las neuronas del NPV segregan un péptido denominado **hormona liberadora de corticotropina** (*corticotropin-releasing hormone* o **CRH**), el cual estimula a la adenohipófisis para que segregue **corticotropina** (*adrenocorticotropic hormone* o **ACTH**). La ACTH penetra en la circulación general y estimula a la corteza suprarrenal para que segregue glucocorticoides (véase la ***Figura 17.11***).

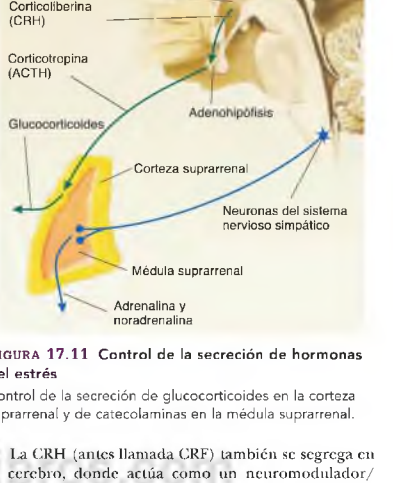


FIGURA 17.11 Control de la secreción de hormonas del estrés

Control de la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal y de catecolaminas en la médula suprarrenal.

La CRH (antes llamada CRF) también se segrega en el cerebro, donde actúa como un neuromodulador/neurotransmisor, especialmente en regiones del sistema límbico que intervienen en las respuestas emocionales, como la sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus* y el núcleo central de la amígdala. Los efectos comportamentales que produce una inyección de CRH en el cerebro son similares a los que producen las situaciones aversivas; por lo tanto, algunos componentes de la respuesta de estrés parecen deberse a la liberación de CRH por neuronas del cerebro. Por ejemplo, la inyección intracerebroventricular de CRH reduce el tiempo que pasan las ratas en el centro de una amplia cámara abierta (Britton y cols., 1982), refuerza la adquisición de una respuesta de miedo condicionada clásicamente (Cole y Koob, 1988) e incrementa la respuesta de sobresalto provocada por un ruido intenso repentino (Swerdlow, 1986). Por otra parte, la inyección intracerebroventricular de un antagonista de la CRH *reduce* la ansiedad causada por diversas situaciones estresantes (Kalin, Sherman

▷ **glucocorticoides** Grupo de hormonas segregadas por la corteza suprarrenal, que son importantes para el metabolismo de las proteínas y los carbohidratos y se segregan especialmente en épocas de estrés.

▷ **corticoliberina (*corticotropin-releasing hormone* o CRH)** Hormona hipotalámica que estimula la adenohipófisis para que segregue corticotropina (ACTH).

▷ **corticotropina (ACTH)** Hormona liberada por la adenohipófisis en respuesta a la CRH. Estimula a la corteza suprarrenal para que produzca glucocorticoides.

booksmedicos.org

y Takahaski, 1988; Heinrichs y cols., 1994; Skutella y cols., 1994).

La secreción de glucocorticoides hace algo más que ayudar al animal a reaccionar en una situación estresante: le ayuda a sobrevivir. Si se extirpan las glándulas suprarrenales de una rata, esta se hace mucho más sensible a los efectos del estrés. De hecho, una situación estresante que una rata normal sobrellevaría bien podría causar la muerte a otra cuyas glándulas suprarrenales hubieran sido extirpadas. Y los médicos saben bien que, si se somete a un ser humano suprarrenalectomizado a factores estresantes, se le deben administrar cantidades adicionales de glucocorticoides (Tyrell y Baxter, 1981).

Efectos del estrés prolongado sobre la salud

Muchos estudios realizados con seres humanos que han sido sometidos a situaciones estresantes han aportado pruebas de que tienen una salud deficiente. Por ejemplo, los supervivientes de campos de concentración, que obviamente habían sido sometidos a un estrés prolongado, tienen, por lo general, peor salud en etapas posteriores de su vida que otras personas de la misma edad (Cohen, 1953). Los conductores de metro que han provocado heridas o la muerte a otras personas tienen más probabilidades de padecer enfermedades varios meses después (Theorell y cols., 1992). Los controladores aéreos, especialmente los que trabajan en aeropuertos con mucho tráfico, donde el peligro de colisión es mayor, presentan una mayor incidencia de hipertensión arterial, la cual se agrava con el envejecimiento (Cobb y Rose, 1973) (véase la ***Figura 17.12***). También tienen más probabilidades de padecer úlceras o diabetes.

Un pionero en el estudio del estrés, Hans Selye, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales de este se debían a la secreción prolongada de glucocorticoides (Selye, 1976). Aunque los efectos a corto plazo de los glucocorticoides son necesarios, sus efectos a largo plazo son perjudiciales. Estos efectos incluyen aumento de la presión arterial, daño del tejido muscular, diabetes esteroide, infertilidad, inhibición del crecimiento, inhibición de la respuesta inflamatoria y supresión de la respuesta inmunitaria. La presión arterial alta puede desembocar en crisis cardíacas y apoplejía. La inhibición del crecimiento en niños sometidos a estrés prolongado impide que alcancen su plena estatura. La inhibición de la respuesta inflamatoria dificulta que el organismo se recupere de una lesión, y la supresión de la respuesta inmunitaria hace que un individuo sea más vulnerable a las infecciones. La administración prolongada de esteroides para tratar las enfermedades inflamatorias a menudo produce dificultades cognitivas y puede incluso desembocar en una *psicosis esteroide*, cuyos síntomas incluyen marcada tendencia a la distracción, ansiedad,

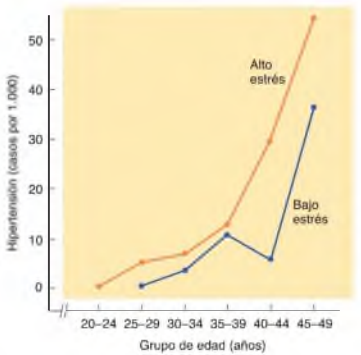


FIGURA 17.12 Estrés e hipertensión

Incidencia de la hipertensión en diversos grupos de edad de controladores del tráfico aéreo en aeropuertos de alto y bajo estrés.

(Basado en datos de Cobb y Rose, 1973.)

insomnio, depresión, alucinaciones y delirios (Lewis y Smith, 1983; De Kloet, Joëls y Holsboer, 2005).

Los efectos adversos del estrés sobre la curación se demostraron en un estudio de Kiecolt-Glaser y cols. (1995), quienes provocaron heridas mediante biopsias «en sacabocados» en el antebrazo de los sujetos, un procedimiento inocuo utilizado con frecuencia en investigaciones médicas. Los sujetos eran personas que habían cuidado durante largo tiempo a un familiar con enfermedad de Alzheimer (situación que, como se sabe, provoca estrés), y sujetos de referencia equiparados en edad y nivel económico. Los investigadores observaron que la curación de las heridas fue significativamente más larga en los cuidadores (48,7 frente a 39,3 días) (véase la ***Figura 17.13***). Un estudio posterior (Kiecolt-Glaser y cols., 2005) descubrió que las heridas de las parejas que mostraban un alto grado de hostilidad tardaban más en cicatrizar que las de parejas con interacciones más amables.

Efectos del estrés sobre el cerebro

Sapolsky y sus colaboradores han investigado un efecto algo más grave del estrés prolongado: la lesión cerebral. Como se estudió en el Capítulo 14, la formación hipocámpica desempeña una función primordial en el aprendizaje y la memoria, y los datos sugieren que una de las causas de la pérdida de memoria que se da durante el envejecimiento es la degeneración de dicha estructura cerebral. La investigación con animales ha

booksmedicos.org

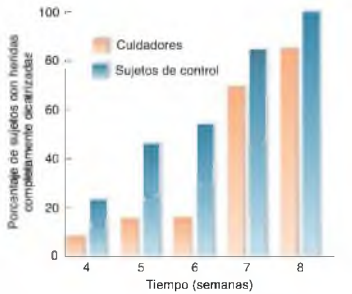


FIGURA 17.13 Estrés y cicatrización de heridas
Porcentaje de cuidadores y sujetos de control cuyas heridas cicatrizaron, en función del tiempo transcurrido después de que se les realizara la biopsia.
(Basado en datos de Kiecolt-Glaser y cols., 1995.)

demostrado que la exposición prolongada a glucocorticoides daña neuronas localizadas en el campo CA1 de la formación hipocámpica: al parecer, la hormona destruye las neuronas disminuyendo la entrada de glucosa y la recaptación de glutamato (Sapolsky, 1992, 1995; McEwen y Sapolsky, 1995). Ambos efectos hacen que las neuronas sean más vulnerables ante episodios potencialmente dañinos, como la reducción del flujo sanguíneo, lo que a menudo ocurre como resultado del proceso de envejecimiento. La elevada cantidad de glutamato extracelular permite que el calcio penetre a través de los receptores NMDA. (Recordemos que la entrada de cantidades excesivas de calcio puede destruir las neuronas.) Quizá entonces, los factores estresantes a los que están sometidas las personas a lo largo de la vida aumenten la probabilidad de padecer problemas de memoria cuando envejecen. De hecho, Lupien y cols. (1996) encontraron que los ancianos con niveles elevados de glucocorticoides en sangre tardaban más en aprender un laberinto que los sujetos con niveles normales.

El estrés prenatal puede causar disfunciones de larga duración en el aprendizaje y la memoria al interferir el desarrollo normal del hipocampo. Son y cols. (2006) sometieron a ratas preñadas a estrés causado por confinamiento periódico en una pequeña jaula, y encontraron que ese tratamiento interfería el establecimiento de la potenciación a largo plazo hipocámpica en la descendencia de las ratas hembra estresadas, junto con disminución del rendimiento en una tarea de aprendizaje espacial que requiere la participación del hipocampo.

Brunson y cols. (2005) confirmaron que el estrés en etapas tempranas de la vida puede causar deterioro de las funciones normales del hipocampo en etapas posteriores de aquella. Durante la primera semana posterior al parto, los investigadores situaron a ratas hembra y sus crías recién nacidas en jaulas con pavimento duro y solo una pequeña cantidad de material para construir un nido. Cuando se examinó a los animales a los 4-5 meses de edad, su conducta fue normal. Sin embargo, cuando se les examinó a los 12 meses de edad, los investigadores observaron disminución del rendimiento en la tarea del laberinto acuático de Morris, así como desarrollo deficiente de la potenciación a largo plazo en el hipocampo. También encontraron atrofia dendrítica en el hipocampo, lo cual podría justificar la disminución de aprendizaje espacial y de plasticidad sináptica.

Incluso una exposición breve al estrés puede tener efectos adversos en el normal funcionamiento del cerebro. Diamond y sus colaboradores (Diamond y cols., 1999; Mesches y cols., 1999) metieron a ratas en cajas individuales de plexiglás y luego colocaron las cajas en una jaula con un gato durante 75 minutos. Aunque el gato no podía dañar a las ratas, su presencia (y su olor) claramente les alarmó y les produjo una respuesta de estrés: los glucocorticoides en sangre de las ratas estresadas aumentaron unas cinco veces respecto a su valor normal. Los investigadores hallaron que este estrés a corto plazo afectó el funcionamiento del hipocampo del animal. La capacidad de las ratas estresadas para aprender una tarea espacial estaba afectada, al igual que la potenciación sensibilizada por descarga (un tipo de potenciación a largo plazo) en secciones hipocámpicas obtenidas de estas ratas (véase la ***Figura 17.14***). En un estudio de Thomas, Hotsenpiller y Peterson (2007) se observó que el estrés breve disminuía la supervivencia a largo plazo de las neuronas hipocámpicas producidas en el proceso de neurogénesis. Como se explicó en el Capítulo 16, la alteración de la neurogénesis hipocámpica, al parecer, favorece la tendencia a la depresión.

Salm y cols. (2004) encontraron que el estrés prenatal moderado puede afectar el desarrollo del cerebro y producir cambios que perduran toda la vida del animal. Una vez al día durante la última semana de gestación, movieron a ratas preñadas de sus jaulas y les inyectaron una pequeña cantidad de suero salino estéril —procedimiento que duraba menos de 5 minutos—. Este estrés moderado alteró el desarrollo de la amígdala. Los investigadores encontraron que el volumen del núcleo lateral de la amígdala, medido en la edad adulta, había aumentado aproximadamente un 30 % en los animales sometidos a estrés prenatal moderado (véase la ***Figura 17.15***). Como han demostrado los experimentos anteriores, el estrés prenatal aumenta el temor en un ambiente nuevo (Ward y cols., 2000). Puede ser que el aumento de tamaño de la amígdala contribuya a ese temor.

El estudio de Fenoglio, Chen y Baram (2006) halló que las experiencias que tienen lugar en etapas tempra-

booksmedicos.org

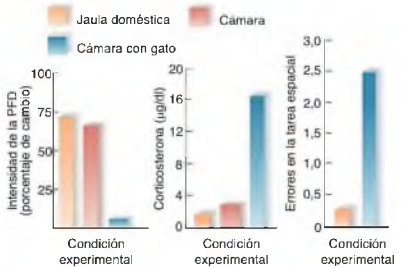


FIGURA 17.14 Estrés agudo, nivel de glucocorticoides, plasticidad sináptica y aprendizaje

Efectos del estrés agudo provocado en una rata que podía ver y oler a un gato. El estrés elevó el nivel de glucocorticoides (corticosterona, en el caso de la rata), alteró el establecimiento de la potenciación facilitada por descarga (PFD, una forma de potenciación a largo plazo) en secciones cerebrales obtenidas de estos animales y dificultó el aprendizaje de una tarea espacial que requiere la integridad del hipocampo.

(Basado en datos de Diamond y cols., 1999.)

nas de la vida pueden *reducir* la respuesta a situaciones estresantes durante la vida adulta. Fenoglio y sus colaboradores tomaron a crías de rata de sus jaulas, las manipularon durante 15 minutos y posteriormente las devolvieron a las jaulas. Las madres comenzaron inmediatamente a lamer y asear a las crías. Esta conducta de crianza activó varias regiones del cerebro de las crías, incluyendo el núcleo central de la amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se encuentran neuronas que segregan CRH. El resultado fue que se redujo la producción de CRH en respuesta a estímulos estresantes, lo que confirió una atenuación permanente de la respuesta de las hormonas del estrés.

Al menos algunos de los efectos del estrés prenatal sobre el feto parecen estar mediados por la secreción de glucocorticoides. Barbanzages y cols. (1996) sometieron a estrés a ratas preñadas y más tarde observaron los efectos de este procedimiento en su descendencia durante la etapa adulta. Encontraron que las ratas estresadas prenatalmente mostraban una secreción prolongada de glucocorticoides cuando se les sometía a estrés por confinamiento. Sin embargo, si se habían extirpado las glándulas suprarrenales de la madre de modo que el nivel de glucocorticoides no pudiera aumentar durante la situación de estrés, la descendencia reaccionaba normalmente en la edad adulta. (Los experimentadores dieron a las madres suprarrenalectomizadas dosis controladas de glucocorticoides para mantenerlas con buena salud) (véase la ***Figura 17.16***).

Uno y cols. (1989) comprobaron que, si el estrés era lo suficientemente intenso, podía incluso causar daño cerebral en primates jóvenes. Los investigadores estudiaron una colonia de monos *vervet* que vivían en un centro

www.medilibros.com

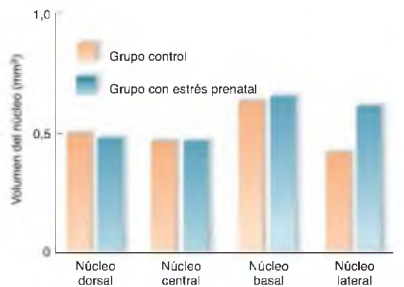


FIGURA 17.15 Estrés prenatal y amígdala

Volumen de los núcleos de la amígdala en ratas del grupo de control y ratas a las que se había sometido a estrés prenatal.

(Basado en datos de Salm y cols., 2004.)

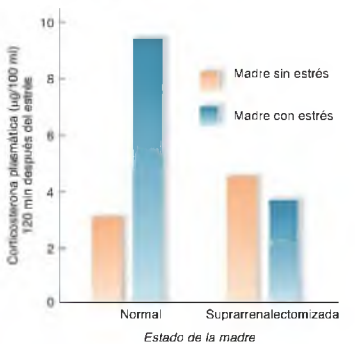


FIGURA 17.16 Estrés prenatal y glucocorticoides en la vida adulta

Efectos del estrés prenatal y el nivel de glucocorticoides en la respuesta de estrés de ratas adultas. La suprarrenalectomía de la madre antes de que se la sometiera al estrés evitó que su descendencia presentara una elevada respuesta de estrés en la vida adulta.

(Basado en datos de Barbazanges y cols., 1996.)

booksmedicos.org

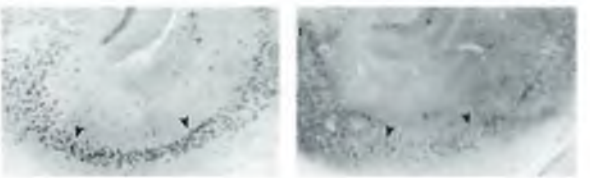


FIGURA 17.17 Daño cerebral ocasionado por el estrés
Microfotografía de secciones hipocámpicas. (a) Mono normal. (b) Mono de rango social bajo sometido a estrés. Compárense las regiones entre las flechas, que normalmente contienen grandes células piramidales.
(Basado en datos de Hollander y cols., 2005.)

de primates de Kenia y observaron que algunos monos morían, aparentemente, debido a estrés. Los monos *vervet* tienen una sociedad jerarquizada y los que ocupan los lugares inferiores de la jerarquía son perseguidos por los otros, de modo que están sujetos a estrés casi continuamente. (La nuestra no es la única especie con estructuras sociales que provocan una reacción de estrés en algunos de sus miembros.) Los monos fallecidos tenían úlceras gástricas y glándulas suprarrenales hipertrofiadas, lo que es un signo de estrés prolongado. Y, tal como se ve en la Figura 17.17, las neuronas del campo CA1 de la formación hipocámpica estaban completamente destruidas (véase la ***Figura 17.17***). El estrés intenso parece causar, asimismo, daños cerebrales en los seres humanos: Jensen, Genefke y Hyldebrandt (1982) encontraron señales de degeneración cerebral en las imágenes de TAC de personas que habían sido sometidas a tortura. Formas más leves de estrés en las primeras etapas de la vida también parecen afectar al desarrollo encefálico. Van Harmelen y cols. (2010) encontraron que los episodios de maltrato emocional durante la infancia se asociaban con una reducción del 7,2 % de media en el volumen de la corteza prefrontal dorsomedial (véase la ***Figura 17.18***).

Varios estudios han confirmado que el estrés que provoca el dolor crónico tiene efectos adversos en el cerebro y en la cognición. Apkarian y cols. (2004b) encontraron que cada año de dolor de espalda crónico intenso producía pérdida de unos 3 cm^3 de sustancia gris en la corteza cerebral; observándose la mayor reducción en la corteza prefrontal dorsolateral. Además, Apkarian y cols. (2004a) hallaron que el dolor de espalda crónico llevaba a un bajo rendimiento en una tarea que se sabe que resulta afectada por las lesiones prefrontales.

Trastorno por estrés postraumático

Las secuelas de acontecimientos trágicos y traumáticos, como los asociados a las guerras, violencias y desastres naturales, a menudo incluyen síntomas psicológicos que

FIGURA 17.18 Estrés precoz y corteza prefrontal
Las imágenes presentan la región de la corteza prefrontal dorsolateral que mostraba una reducción del 7,2 % de su volumen en adultos que habían sufrido maltrato emocional durante la infancia.
(Tomado de van Harmelen, A. L., van Tol, M. J., van der Wee, N. J., y cols., *Biological Psychiatry*, 2010, 68, 832-838. Reproducido con autorización.)

persisten mucho después de que los acontecimientos estresantes hayan acabado. Según el DSM-IV, el **trastorno por estrés postraumático (TEPT)** se debe a una situación en la cual una persona «experimentó, fue testigo o tuvo que afrontar un acontecimiento o acontecimientos que ocasionaron muerte o amenaza de muerte o lesiones graves o amenaza a la integridad física de uno mismo o de otros», lo que provocó una respuesta «de intenso miedo, indefensión, horror, etc.». La posibilidad de padecer TEPT aumenta si el acontecimiento traumático conllevaba peligro o violencia por parte de los demás, por ejemplo, agresión, violación o experiencias de tiempos de guerra (Yehuda y Le Doux, 2007). Los síntomas producidos por dicha experiencia incluyen sueños o evocaciones recurrentes del suceso, impresión de que el suceso traumático vuelve a ocurrir (episodios de *flashback*) y profundo malestar psicológico. Estos sueños, recuerdos o episodios de *flashback* pueden hacer que la persona evite pensar en el suceso traumático, lo que a

trastorno por estrés postraumático (TEPT) Trastorno psicológico ocasionado por haber vivido una situación de extremo peligro y estrés. Los síntomas incluyen sueños o recuerdos recurrentes, puede perjudicar las actividades sociales y causa sentimientos de desesperanza.

booksmedicos.org

menudo desemboca en disminución de su interés por las actividades sociales, sentimientos de desapego de los demás, supresión de sentimientos afectivos y sensación de un futuro desolador y de vacío. Entre los síntomas psicológicos concretos figuran dificultad para conciliar o mantener el sueño, irritabilidad, estallidos de ira, problemas de concentración y reacciones exageradas a los ruidos o movimientos repentinos. Como esta descripción indica, las personas que padecen TEPT tienen alterada su salud mental. También suelen tener, por lo general, mala salud física (Zayfert y cols., 2002). Aunque los hombres están expuestos a acontecimientos traumáticos más frecuentemente que las mujeres, estas tienen una probabilidad cuatro veces mayor de sufrir un TEPT después de haber vivido tales acontecimientos (Fullerton y cols., 2001).

Los datos de estudios con gemelos sugieren que los factores genéticos son importantes en la vulnerabilidad de una persona a sufrir un TEPT. De hecho, los factores genéticos no solo influyen en la probabilidad de un TEPT tras haber vivido acontecimientos traumáticos, sino también en la de que la persona se vea implicada en un acontecimiento semejante (Stein y cols., 2002). Por ejemplo, es más probable que aquellos que tienen una predisposición genética a la irritabilidad y la ira sean agredidos, y que los que tienen una predisposición a las conductas de riesgo se vean involucrados en un accidente. En una revisión de los estudios con gemelos de la era del Vietnam, Koenen y cols. (2002) comunicaron que los siguientes factores demográficos y de personalidad predicen un aumento del riesgo de sufrir sucesos traumáticos: servicio militar realizado en el sureste asiático durante la guerra de Vietnam, trastorno de conducta o de adicción a las drogas preexistente e historia familiar de trastornos afectivos. Los siguientes factores predicen el riesgo de presentar un TEPT tras el trauma: edad temprana en el momento del suceso traumático, haber vivido más de un acontecimiento traumático, tener un padre con trastorno depresivo, nivel de educación bajo, y trastorno de conducta, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno depresivo preexistentes.

Aunque muchas personas están expuestas a acontecimientos potencialmente traumáticos durante su vida, la mayoría se recupera rápidamente y no llega a padecer TEPT (Kessler y cols., 1995). Por ejemplo, Rothbaum y Davis (2003) informaron que 2 semanas después de la violación, el 92 % de las víctimas manifestaba síntomas que cumplían los criterios diagnósticos del TEPT. Sin embargo, los síntomas habían disminuido en la mayoría de las víctimas en un plazo de 30 días. Los estudios con gemelos han demostrado que la superposición entre el TEPT y el trastorno de angustia, el de ansiedad generalizada y el de depresión se debe, al menos en parte, a factores genéticos compartidos (Nugent, Amstadter y Koenen, 2008). Posiblemente, estos factores genéticos hacen que algunas personas sean más sensibles a los efectos del estrés.

Unos cuantos estudios han identificado genes específicos que son posibles factores de riesgo para padecer TEPT. Estos genes incluyen los implicados en la producción de receptores de dopamina D_2, transportadores de la dopamina y transportadores de 5-HT (Nugent, Amstadter y Koenen, 2008). El riesgo de sufrir TEPT depende, aparentemente, de factores genéticos y ambientales. Kolassa y cols. (2010) estudiaron a 424 supervivientes del genocidio de Ruanda. Descubrieron que la probabilidad de desarrollar TEPT aumentaba con el número de acontecimientos traumáticos que había vivido la persona (véase la ***Figura 17.19***). También encontraron que las personas con un alelo determinado del gen responsable de la producción de COMT, enzima que degrada las catecolaminas presentes en el líquido intersticial, tenían más probabilidades de desarrollar TEPT. Este alelo (polimorfismo Val158Met) se asocia con una destrucción más lenta de las catecolaminas, lo que respalda la conclusión obtenida en otros trabajos de que estos neurotransmisores están relacionados con los efectos perniciosos del estrés.

Como se estudió en el apartado anterior, los estudios realizados con animales de laboratorio han comprobado que la exposición prolongada al estrés puede causar anomalías cerebrales, especialmente en el hipocampo y la amígdala. Al menos dos estudios de RM han encontrado signos de lesiones hipocámpicas en veteranos con trastorno por estrés postraumático relacionado con el combate (Bremner y cols., 1995; Gurvits y cols., 1996). En el

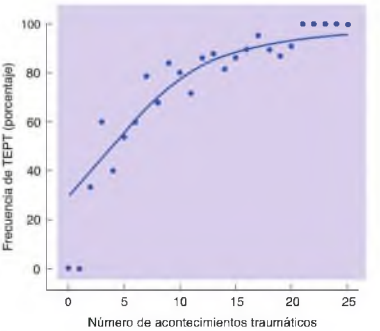


FIGURA 17.19 Prevalencia de TEPT y acontecimientos traumáticos

Este gráfico muestra la prevalencia de TEPT en supervivientes del genocidio de Ruanda en función de los acontecimientos traumáticos vividos.

(Basado en datos de Kolassa y cols., 2010.)

booksmedicos.org

estudio de Gurvits y sus colaboradores, el volumen de la formación hipocámpica estaba reducido en un 20 % y la pérdida era proporcional a la cuantía de exposición al combate que había experimentado el veterano. Lindauer y cols. (2005) descubrieron que los agentes de policía con TEPT tenían un hipocampo más pequeño que los que también había estado expuestos al trauma, pero no habían llegado a manifestar el trastorno.

Un estudio fascinante, realizado por Gilbertson y cols. (2002), sugiere que al menos parte de la reducción del volumen hipocámpico que se observa en personas con TEPT puede *ser anterior* a la exposición al estrés. En otras palabras, un hipocampo más pequeño puede ser un factor que predisponga a padecer un TEPT. Gilbertson y sus colaboradores estudiaron 40 parejas de gemelos monocigóticos de los cuales solo uno fue a la guerra de Vietnam y tuvo experiencias de combate. Al menos la mitad de los hombres que combatieron padecieron TEPT. Como se esperaba, el volumen del hipocampo de estos hombres era menor que el de los que no habían presentado TEPT después de su experiencia de combate. Además, un hipocampo más pequeño se asociaba con un TEPT más grave. Lo interesante es que el volumen del hipocampo de los hermanos gemelos de pacientes con TEPT que habían permanecido en el hogar *también* era pequeño. Dado que los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos y, por lo general, tienen un cerebro muy similar, este hallazgo sugiere que las personas con un hipocampo pequeño tienen más probabilidad de padecer TEPT después de haber estado expuestas a un trauma psicológico (véase la ***Figura 17.20***).

¿Qué papel puede jugar el hipocampo en la vulnerabilidad de una persona a padecer TEPT? Una posibilidad es que el hipocampo, que está implicado en el aprendizaje contextual, participe en el reconocimiento del contexto en el cual ocurre un acontecimiento traumático. El hipocampo entonces ayudaría a distinguir un contexto seguro de uno peligroso (Yehuda y LeDoux, 2007). Pensemos en una persona que ha sido atacada por otra. El hecho de ver a otras personas que recuerden, incluso ligeramente, al agresor, o situaciones que recuerden, incluso ligeramente, a aquella en la que ocurrió la agresión, podría activar la amígdala y desencadenar una respuesta emocional. Sin embargo, un hipocampo que funcione normalmente detectaría la diferencia entre el contexto presente y el asociado con la agresión, e inhibiría la actividad de la amígdala.

Se ha mencionado unos cuantos párrafos antes que la mayoría de las personas que son expuestas a un acontecimiento potencialmente traumático consiguen suprimir su reacción emocional. ¿Cuáles son los mecanismos cerebrales que suprimen la reacción emocional y permiten a la persona que se recupere? Como se expuso en los Capítulos 11 y 16, la corteza prefrontal puede ejercer

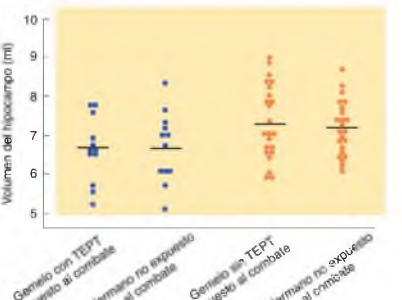


FIGURA 17.20 Volumen del hipocampo en parejas de gemelos monocigóticos

El tamaño del hipocampo del gemelo no expuesto al combate era similar al de su gemelo expuesto al combate, independientemente de que este padeciera o no TEPT. Estos resultados sugieren que el tamaño del hipocampo es un rasgo determinado genéticamente anterior a la exposición al combate.

(Basado en datos de Gilbertson y cols., 2002.)

un efecto inhibidor sobre la amígdala y suprimir las reacciones emocionales. Por ejemplo, la corteza prefrontal medial juega un papel clave en la extinción de las respuestas emocionales condicionadas. Ciertamente, Milad, Vidal-Gonzalez y Quirk (2005) encontraron que la corteza prefrontal medial era más gruesa en personas que mostraban extinción rápida de una respuesta emocional condicionada. Como también expusimos anteriormente, van Harmelen y cols. (2010) encontraron una reducción del volumen de la corteza prefrontal ventromedial en adultos que habían sufrido maltrato emocional en la infancia.

Varios estudios han obtenido datos de que la amígdala es responsable de las reacciones emocionales en personas con TEPT y de que la corteza prefrontal juega un papel en dichas reacciones en personas sin TEPT, inhibiendo la actividad de la amígdala (Rauch, Shin y Phelps, 2006). Por ejemplo, un estudio de neuroimagen funcional de Shin y cols. (2005) encontró que, cuando se les mostraban imágenes de caras con expresiones de temor, las personas con TEPT presentaban mayor activación de la amígdala y menor activación de la corteza prefrontal que las personas sin TEPT. De hecho, los síntomas de las personas con TEPT se relacionaban positivamente con la activación de la amígdala y negativamente con la activación de la corteza prefrontal medial (véase la ***Figura 17.21***).

booksmedicos.org

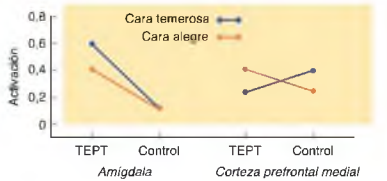


FIGURA 17.21 Activación de la amígdala y la corteza prefrontal medial en el TEPT

El gráfico muestra la activación de la amígdala y la corteza prefrontal medial en respuesta a la visión de caras alegres o temerosas en personas con TEPT y controles.

(Basado en datos de Shin y cols., 2005.)

Los tratamientos más frecuentes para el TEPT son terapia cognitivo-conductual, terapia de grupo e IRSN. Boggio y cols. (2010) describen los resultados de un estudio clínico con estimulación magnética transcraneal (EMT) de la corteza prefrontal dorsolateral en 30 pacientes con TEPT. Encontraron que 10 sesiones de estimulación de la CPFdl derecha o izquierda reducían significativamente los síntomas de TEPT, y que los efectos beneficiosos seguían presentes 3 meses después (véase la ***Figura 17.22***).

Psiconeuroinmunología

Como hemos visto, el estrés prolongado puede ser perjudicial para la salud e incluso ocasionar lesiones cerebrales. La principal causa de dichos efectos es un nivel elevado de glucocorticoides, aunque el aumento de la presión arterial provocado por la adrenalina y la noradrenalina también contribuye a ello. Por otra parte, la respuesta de estrés puede afectar las funciones del sistema inmunitario, el cual nos protege de la amenaza de virus, microbios, hongos y otros tipos de parásitos. El estudio de las interacciones entre el sistema inmunitario y la conducta (mediadas, por supuesto, por el sistema nervioso) se denomina **psiconeuroinmunología.** Este campo, relativamente nuevo, se describe en el subapartado siguiente.

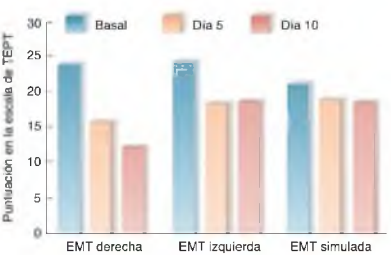


FIGURA 17.22 Estimulación magnética transcraneal y TEPT

El gráfico muestra los efectos de la EMT de la corteza prefrontal dorsolateral sobre los síntomas del TEPT.

(Basado en datos de Boggio y cols., 2010.)

EL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario es uno de los sistemas más complejos del organismo. Su función es la de protegernos de las infecciones y, dado que los organismos infecciosos han desarrollado complejas estratagemas mediante el proceso evolutivo, nuestro sistema inmunitario ha desplegado también las suyas propias. La descripción que aquí se ofrece está abreviada y simplificada, pero resume algunos de los componentes básicos de este sistema.

El sistema inmunitario deriva de los leucocitos que se forman en la médula ósea y en la glándula timo. Algunas de estas células viajan a través de la sangre o del sistema linfático, otras residen permanentemente en un lugar. Se dan dos tipos de reacciones inmunitarias específicas cuando el organismo es invadido por organismos extraños, entre ellos bacterias, hongos y virus: la *inmunidad química* y la *inmunidad celular.* La *inmunidad química* implica a los anticuerpos. Los microorganismos infecciosos tienen en su superficie proteínas singulares, denominadas **antígenos.** Estas proteínas sirven de tarjeta de visita de los invasores, identificándose ante el sistema inmunitario. Por medio de la exposición a los microorganismos, el sistema inmunitario aprende a reconocer dichas proteínas (no se intentará explicar aquí el mecanismo que permite este aprendizaje). Como resultado de dicho aprendizaje se desarrollan estirpes celulares especiales que producen **anticuerpos** específicos —proteínas que reconocen a los antígenos y ayudan a destruir a los microorganismos invasores—.

Un tipo de anticuerpos es liberado a la circulación por los **linfocitos B,** así denominados porque se producen en la médula ósea. Estos anticuerpos, llamados

▷ **psiconeuroinmunología** Rama de la neurociencia que estudia la interacción entre los estímulos ambientales, el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

▷ **antígeno** Proteína que se halla en un microorganismo que permite al sistema inmunitario reconocer al microorganismo como invasor.

▷ **anticuerpo** Proteína producida por una célula del sistema inmunitario que reconoce a los antígenos presentes en los microorganismos invasores.

▷ **linfocito B** Leucocito producido en la médula ósea. Forma parte de sistema inmunitario.

booksmedicos.org

inmunoglobulinas, son cadenas de proteínas. Cada tipo de inmunoglobulina (hay cinco tipos) es idéntico excepto en un extremo, el cual tiene un receptor excepcional. Un receptor determinado se une con un antígeno determinado, al igual que la molécula de una hormona o neurotransmisor se une con su receptor. Cuando la estirpe apropiada de linfocitos B detecta la presencia de una bacteria invasora, las células liberan sus anticuerpos, los cuales se unen a los antígenos presentes en la superficie de los microorganismos invasores. Los antígenos destruyen a los invasores directamente o atraen a otros leucocitos, que los destruirán más tarde (véase la ***Figura 17.23a***).

El otro tipo de defensa del sistema inmunitario, la *inmunidad celular,* la producen los **linfocitos T,** que originariamente se forman en la glándula timo. Dichas células también producen anticuerpos, pero estos permanecen unidos a la superficie externa de su membrana. Los linfocitos T básicamente defienden al organismo frente a hongos, virus y parásitos multicelulares. Cuando los antígenos se unen a sus anticuerpos de superficie, las células destruyen directamente a los invasores o envían señales a otros leucocitos para que acudan y los eliminen (véase la ***Figura 17.23b***).

Las reacciones que se representan en la Figura 17.23 están muy simplificadas; en realidad, tanto en la inmunidad química como en la inmunidad celular intervienen diferentes tipos de células. La comunicación entre estas células se lleva a cabo mediante las **citocinas,** sustancias químicas que estimulan la división celular. Las citocinas que son liberadas por ciertos leucocitos cuando se detecta un microorganismo invasor (principalmente la *interleucina 1* y la *interleucina 2*) hacen que otros leucocitos proliferen y ataquen al invasor. El modo en que los glucocorticoides suprimen las respuestas inmunitarias específicas consiste, fundamentalmente, en interferir los mensajes transmitidos por las citocinas (Sapolsky, 1992).

CONTROL NEURAL DEL SISTEMA INMUNITARIO

Tal como se verá en el próximo subapartado, la respuesta de estrés puede aumentar la probabilidad de que se den enfermedades infecciosas. ¿Cuál es la explicación fisiológica de tales consecuencias? Una respuesta, probablemente la más importante, es que el estrés eleva la secreción de glucocorticoides y, como se ha visto, estas hormonas deprimen directamente la actividad del sistema inmunitario.

La existencia de una relación directa entre el estrés y el sistema inmunitario fue demostrada por Kiecolt-Glaser y cols. (1987). Estos investigadores, utilizando diferentes pruebas de laboratorio, descubrieron que los cuidadores de familiares con enfermedad de Alzheimer, que sin duda están sometidos a un estrés considerable, demostraban tener sistemas inmunitarios más vulnerables. Una medida de la calidad de la respuesta inmunitaria de una persona es la medida de los anticuerpos que

inmunoglobulina Anticuerpo liberado por los linfocitos B que se une a los antígenos y contribuye a destruir los microorganismos invasores.

linfocito T Leucocito que se origina en la glándula timo. Forma parte del sistema inmunitario.

citocinas Tipo de sustancias químicas liberadas por ciertos leucocitos cuando detectan la presencia de un microorganismo invasor. Hace que proliferen otros leucocitos y ataquen al invasor.

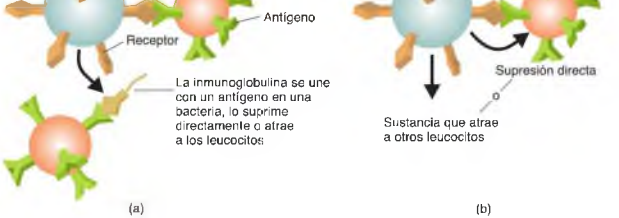


FIGURA 17.23 Reacciones inmunitarias

(*a*) Reacción mediada químicamente: el linfocito B detecta un antígeno en una bacteria y libera una inmunoglobulina específica. (*b*) Reacción mediada por células: el linfocito B detecta un antígeno en una bacteria y lo destruye directamente o libera una sustancia química que atrae a otros leucocitos.

booksmedicos.org

produce en respuesta a la vacunación. Glaser y cols. (2000) observaron que quienes se ocupan de cónyuges con enfermedad de Alzheimer tienen niveles más bajos de anticuerpos IgG tras serles administrada una vacuna antineumocócica (véase la ***Figura 17.24***). El duelo, otra fuente de estrés, también deprime la función del sistema inmunitario. Schleifer y cols. (1983) estudiaron a los maridos de mujeres con cáncer de mama, hallando que su respuesta inmunitaria era menor después de que sus esposas fallecieran. Knapp y cols. (1992) observaron que incluso cuando sujetos sanos se imaginaban a sí mismos reviviendo experiencias emocionales desagradables, la respuesta inmunitaria, medida en muestras de sangre, estaba disminuida.

Diversos estudios indican que la depresión de la respuesta inmunitaria que causa el estrés está mediada en gran parte (pero no totalmente) por los glucocorticoides (Keller y cols, 1983). Debido a que la secreción de glucocorticoides está controlada por el cerebro (a través de la secreción de CRH), este es obviamente el responsable del efecto depresor de estas hormonas sobre el sistema inmunitario. Las neuronas del núcleo central de la amígdala envían axones a las neuronas que segregan CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo; así pues, es razonable suponer que el mecanismo encargado de controlar las respuestas emocionales negativas sea también el encargado de controlar la respuesta de estrés y la inmunodepresión asociadas.

ESTRÉS Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Es frecuente que cuando una persona casada muere, su cónyuge fallezca poco después, muchas veces de una infección. De hecho, una amplia variedad de sucesos que a lo largo de la vida de una persona producen estrés puede aumentar su vulnerabilidad a las enfermedades. Por ejemplo, Glaser y cols. (1987) observaron que los estudiantes de medicina eran más propensos a contraer infecciones agudas y a mostrar signos de depresión inmunitaria durante la época de exámenes finales.

Stone, Reed y Neale (1987) intentaron determinar si los acontecimientos estresantes de la vida cotidiana podían predisponer a las personas a padecer infecciones respiratorias de las vías altas. Si una persona se expone a microorganismos que podrían causar tales enfermedades, los síntomas no aparecen hasta varios días después; es decir, hay un periodo de incubación entre la exposición y la manifestación de los signos propios de la enfermedad. Por lo tanto, los investigadores pensaron que, si los acontecimientos estresantes deprimían la actividad del sistema inmunitario, cabría esperar que se diera una mayor incidencia de infecciones respiratorias varios días después de dicha situación de estrés. Para probar su hipótesis, pidieron a voluntarios que llevaran un registro diario de los sucesos agradables y desagradables en sus vidas durante unos 3 meses. Los voluntarios también registraron diariamente cualquier malestar o síntoma de enfermedad.

Los resultados fueron los que se habían predicho: durante el periodo de 3 a 5 días justo antes de mostrar síntomas de una infección respiratoria de las vías altas, las personas vivían una mayor cantidad de acontecimientos negativos y una menor de positivos (véase la ***Figura 17.25***).

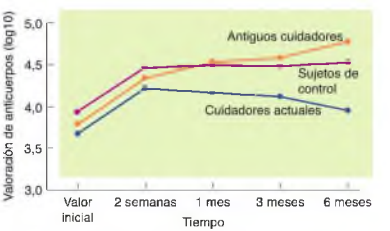


FIGURA 17.24 Efectos del estrés sobre la función inmunitaria

Niveles de anticuerpos, producidos en respuesta a una vacuna antineumocócica, en la sangre de sujetos de control y de cuidadores antiguos y actuales de cónyuges con enfermedad de Alzheimer.

(Basado en datos de Glaser, R., Sheridan, J., Malarkey, W. B., MacCallum, R. C., and Kiecolt-Glaser, J. K. *Psychosomatic Medicine*, 2000, 62, 804-807.)

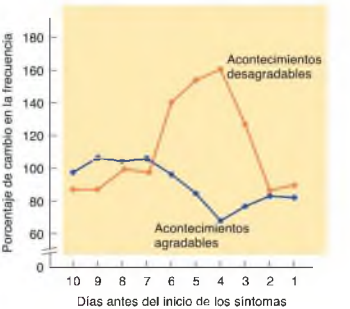


FIGURA 17.25 Influencia de acontecimientos agradables y desagradables en la vulnerabilidad a infecciones respiratorias

Cambio en el promedio del porcentaje de la frecuencia de acontecimientos agradables y desagradables durante el periodo de 10 días precedente al comienzo de síntomas de infección de las vías respiratorias superiores (rinofaringitis).

(Basado en datos de Stone y cols., 1987.)

booksmedicos.org

Stone y cols. (1987) sugirieron que este efecto se debe a una producción más baja de una inmunoglobulina determinada, presente en las secreciones de las membranas mucosas, como las de la nariz, boca, garganta y pulmones. Dicha inmunoglobulina, la IgA, actúa en tanto que primera defensa contra los organismos infecciosos que penetran por la nariz o la boca. Hallaron que la IgA se relaciona con el estado de ánimo: cuando un sujeto está triste o deprimido, sus niveles de IgA son más bajos de lo normal. Los resultados sugieren que el estrés causado por sucesos desagradables puede llevar a un aumento de la probabilidad de sufrir una infección de las vías respiratorias altas al suprimir la producción de IgA.

Los resultados del estudio de Stone y colaboradores fueron confirmados por un experimento de Cohen, Tyrrell y Smith (1991). Estos investigadores observaron que los sujetos a los que se les había administrado gotas nasales que contenían virus del resfriado eran mucho más propensos a padecerlo en el caso de haber vivido situaciones estresantes durante el año anterior o de haberse sentido amenazados, fuera de control o sobrepasados por los acontecimientos (véase la ***Figura 17.26***).

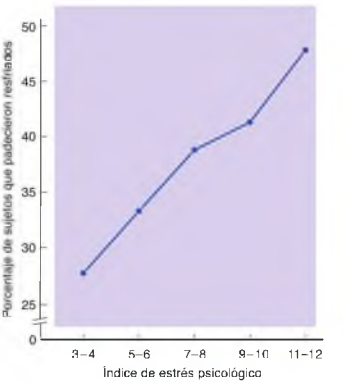


FIGURA 17.26 Resfriados y estrés psicológico
Porcentaje de sujetos con resfriado en función de un índice de estrés psicológico.
(Basado en datos de Cohen y cols., 1991.)

RESUMEN INTERMEDIO

Trastornos por estrés

Las reacciones emocionales de las personas a los estímulos aversivos pueden perjudicar su salud. La respuesta de estrés, que Cannon denominó respuesta de lucha o huida, es útil como reacción a corto plazo ante estímulos amenazantes, pero a largo plazo resulta perjudicial. Esta respuesta incluye un aumento de la actividad de la rama simpática del sistema neurovegetativo y un aumento de la secreción de hormonas de la glándula suprarrenal: adrenalina, noradrenalina y glucocorticoides. La CRH, que estimula la secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis, también se segrega en el cerebro, donde induce algunas de las respuestas emocionales ante las situaciones estresantes.

Aunque los niveles altos de adrenalina y noradrenalina pueden elevar la presión arterial, la mayor parte de los efectos nocivos para la salud proviene de los glucocorticoides. La exposición prolongada a niveles altos de estas hormonas puede elevar la presión arterial, dañar el tejido muscular, desembocar en infertilidad, frenar el crecimiento, inhibir la respuesta inflamatoria y deprimir la actividad del sistema inmunitario. También puede provocar lesiones en el hipocampo. El estrés agudo puede, asimismo, alterar la función hipocámpica. La exposición prenatal o en las primeras etapas de la vida al estrés puede afectar al desarrollo cerebral y el comportamiento, como alteraciones de las funciones del hipocampo y aumento del tamaño de la amígdala. El estrés crónico disminuye igualmente la tasa de supervivencia de las neuronas hipocámpicas producidas por la neurogénesis en la edad adulta. Estos cambios, al parecer, predisponen a los animales a reaccionar más ante las situaciones estresantes. En los seres humanos, el estrés que provoca el dolor crónico puede causar pérdida de sustancia gris en el cerebro, especialmente en la corteza prefrontal, con las consecuentes alteraciones de las conductas que implican a la corteza prefrontal.

booksmedicos.org

La exposición a un estrés extremo también puede tener efectos duraderos: puede llevar a la manifestación de un trastorno por estrés postraumático. Este trastorno se asocia con dificultades de memoria, problemas de salud y disminución del tamaño del hipocampo. Los estudios realizados con gemelos indican que existe un componente hereditario en la vulnerabilidad al TEPT. Los factores que predisponen parecen implicar menor tamaño del volumen del hipocampo y diferencias en los genes para los receptores D_2, los transportadores de dopamina y los de 5-HT. Parece ser que la corteza prefrontal de las personas que no padecen TEPT después de un intenso estrés inhibe la actividad de la amígdala. La corteza prefrontal, al parecer, es hipoactiva en personas con TEPT. La estimulación magnética transcraneal de la corteza prefrontal dorsolateral parece reducir los síntomas del TEPT.

La psiconeuroinmunología es un campo de estudio relativamente nuevo que investiga las interacciones entre la conducta y el sistema inmunitario mediadas por el sistema nervioso. El sistema inmunitario se compone de varios tipos de leucocitos, los cuales originan respuestas, tanto inespecíficas como específicas, ante los microorganismos invasores. Las respuestas inespecíficas incluyen la reacción inflamatoria, el efecto antivírico del interferón y la acción de los linfocitos citolíticos naturales («células asesinas») contra los virus y las células cancerígenas. Las respuestas específicas incluyen respuestas de inmunidad química y de inmunidad celular. La inmunidad química se ejecuta mediante los linfocitos B, los cuales liberan anticuerpos que se unen a los antígenos de los microorganismos y los destruyen directamente o los convierten en el objetivo del ataque de otros leucocitos. La inmunidad celular está a cargo de los linfocitos T, cuyos anticuerpos permanecen unidos a sus membranas.

Se ha comprobado que una amplia gama de situaciones estresantes aumenta la vulnerabilidad frente a las enfermedades infecciosas. El principal mecanismo por el que el estrés altera la función inmunitaria es el aumento de los niveles de glucocorticoides en sangre. Además, puede intervenir, asimismo, el *input* neural a la médula ósea, los nódulos linfáticos y la glándula timo, mientras que los opioides endógenos parecen suprimir la actividad de los linfocitos citolíticos naturales.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Los investigadores están intrigados por el hecho de que los glucocorticoides depriman la actividad de sistema inmunitario. ¿Puede pensar el lector en algún posible beneficio derivado del hecho de que nuestro sistema inmunitario se encuentre deprimido en momentos de peligro y estrés?

Preguntas de repaso

Estudio y repaso en MyPsychLab

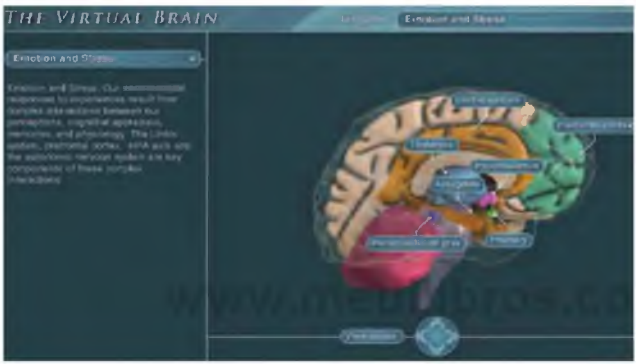
1. Describa los síntomas y las posibles causas del trastorno de angustia.
2. Describa los síntomas y las posibles causas del trastorno obsesivo-compulsivo.
3. Describa los síntomas y las posibles causas del trastorno autista.
4. Describa los síntomas y las posibles causas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
5. Explique las respuestas fisiológicas al estrés y sus efectos sobre la salud.
6. Explique el trastorno por estrés postraumático.
7. Describa la psiconeuroinmunología y las interacciones entre sistema inmunitario y estrés.

booksmedicos.org

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

■ EMOCIÓN Y ESTRÉS

La disregulación de los circuitos neuronales implicados en las emociones y el estrés podría ser la base de algunos procesos psicopatológicos, como los trastornos de ansiedad y por estrés. El módulo **Emoción y estrés** del encéfalo virtual repasa las regiones encefálicas y los circuitos involucrados en estos procesos.



www.medilibros.com

booksmedicos.org

capítulo 18

Drogadicción

Sumario

- **Características comunes de la adicción**
  - Breve perspectiva histórica
  - Refuerzo positivo
  - Refuerzo negativo
  - Ansia y recaída
  - ***Resumen intermedio***
- **Drogas de consumo frecuente**
  - Opiáceos
  - Drogas estimulantes: cocaína y anfetamina
  - Nicotina
  - Alcohol
  - Cannabis
  - ***Resumen intermedio***
- **Herencia y drogadicción**
  - ***Resumen intermedio***
- **Tratamiento de la drogadicción**
  - ***Resumen intermedio***

booksmedicos.org

J. comenzaba a sentir que quizá sería capaz de rehacer su vida. Parecía como si su hábito de tomar drogas estuviera esfumándose. Había comenzado con ellas hacía ya varios años. Al principio, las había utilizado solo en ocasiones especiales, fundamentalmente los fines de semana, en compañía de sus amigos, pero la heroína pronto acabó con este propósito. Un conocido le enseñó a usar la aguja y la jeringuilla, y J. descubrió que el «subidón» que experimentaba era tan placentero que no podía esperar toda la semana para su próxima cita. En poco tiempo ya se inyectaba todos los días. Poco después perdió su trabajo y, para sufragar los gastos de su adicción, comenzó a obtener dinero robando coches y ejerciendo de pequeño traficante. A medida que el tiempo transcurría, necesitó más y más heroína a intervalos cada vez más cortos, lo que le obligaba a conseguir más dinero para adquirirla. Finalmente, fue arrestado y se le imputó un delito de venta de heroína a un agente encubierto.

El juez le dio a elegir entre la prisión y un programa de rehabilitación para toxicómanos, y escogió este último. Poco después de comenzar el programa se dio cuenta de lo que le reconfortaba haberse acogido a él. Ahora que estaba limpio y podía reflexionar sobre su vida, intuía cuál habría sido su destino si hubiera continuado tomando drogas.

Aunque la abstinencia de heroína era algo que no quería experimentar de nuevo, no le resultó tan duro como había temido. Los asesores del programa le dijeron que evitase ir a su antiguo barrio y que terminara su relación con sus colegas de antes. J. siguió su consejo. Permaneció limpio durante 8 semanas, consiguió un trabajo y encontró una mujer que le comprendía. Sabía que no había logrado librarse de su hábito, porque de vez en cuando, a pesar de sus mejores intenciones, se descubría a sí mismo pensando en la maravillosa paz que la heroína le proporcionaba. Aun así, las cosas parecían ir mejor.

Entonces, un día, mientras caminaba de casa al trabajo, al girar en una esquina vio un cartel pegado en la pared de un edificio. El cartel, de una agencia antidroga, mostraba toda la parafernalia de objetos relacionados con la droga, a todo color: papelinas con polvo blanco derramándose, jeringuillas, agujas, una cuchara y una vela para calentar y disolver la droga… J. experimentó una necesidad súbita e intensa de tomar un poco de heroína. Cerró los ojos, tratando de luchar contra esa sensación, pero todo lo que consiguió fue sentir un vacío en el estómago y un temblor en sus piernas. Solo pensaba en conseguir una dosis. Se montó ágilmente en un autobús y se encaminó a su antiguo barrio.

www.freelibros.com

La drogadicción plantea un serio problema a nuestra especie. Consideremos los efectos desastrosos que causa el consumo excesivo de una de las drogas más antiguas, el alcohol: accidentes de automóvil, síndrome alcohólico fetal, cirrosis hepática, síndrome de Korsakoff, y aumento del índice de enfermedad cardíaca y del de hemorragia cerebral. El tabaquismo (la adicción a la nicotina) aumenta notablemente las posibilidades de morir a causa de cáncer de pulmón, crisis cardíaca y apoplejía. Las mujeres que fuman dan a luz niños más pequeños y menos sanos. La adicción a la cocaína puede producir comportamientos psicóticos, lesión cerebral y muerte por sobredosis. La feroz competición por el lucrativo mercado ilegal aterroriza a las comunidades, corrompe el sistema jurídico y el policial, y causa muchas muertes violentas. El consumo de «drogas de diseño» expone a sus consumidores a peligros desconocidos de sustancias que no se han analizado previamente y a menudo están contaminadas, como pudieron comprobar quienes padecieron enfermedad de Parkinson tras tomar un opiáceo sintético contaminado con una neurotoxina (este lamentable suceso se describió en el caso que introduce el Capítulo 5). Los adictos que toman la droga por vía intravenosa corren un grave riesgo de contraer sida, hepatitis u otras enfermedades infecciosas. ¿Qué hace a estas drogas tan deseables para tanta gente?

La respuesta, como se habrá supuesto basándose en lo aprendido hasta aquí sobre la fisiología del refuerzo en el Capítulo 13, es que todas estas sustancias estimulan los mecanismos cerebrales del refuerzo positivo. Además, la mayoría de ellas también reducen o eliminan las sensaciones desagradables, algunas de las cuales se deben a la acción de los fármacos. Los efectos inmediatos de estas drogas tienen más fuerza que la consciencia de que a largo plazo las cosas pueden ir mal.

Características comunes de la adicción

El término *adicción* deriva del vocablo latino *addicere*, «condenar». Alguien que es adicto a una droga se encuentra, de alguna manera, sometido a una servidumbre involuntaria: está obligado a cumplir las exigencias de su dependencia a las drogas.

booksmedicos.org

Breve perspectiva histórica

Hace tiempo se descubrió que muchas sustancias que se encuentran en la naturaleza —principalmente hojas, semillas y raíces de plantas, pero también algunos productos animales— tenían cualidades medicinales. Se descubrieron hierbas que ayudaban a prevenir infecciones, que favorecían la salud, que calmaban un dolor de estómago, que reducían el dolor o que ayudaban a mantener el sueño durante la noche. También se descubrieron «drogas recreativas» —drogas que producían efectos placenteros al ingerirlas, beberlas o fumarlas—. La droga recreativa más universal, y quizás la primera que descubrieron nuestros ancestros, es el alcohol etílico: las esporas de levadura se hallan por doquier, y estos microorganismos se pueden alimentar de soluciones dulces y producir alcohol como derivado. Indudablemente, personas de muchas partes diferentes del mundo descubrieron los efectos placenteros de ingerir líquidos que se habían dejado reposar cierto tiempo, como el zumo acumulado en el fondo de un contenedor de fruta. El zumo podía haberse agriado y tener mal sabor debido a la acción de las bacterias, pero los efectos del alcohol animaron a las personas a experimentar, lo que llevó a la elaboración de una gran variedad de bebidas fermentadas.

Nuestros antepasados también descubrieron otras drogas sociales. Algunas de ellas se consumían solo localmente; otras llegaron a ser tan populares que su cultivo en cosechas comerciales se extendió por todo el mundo. Por ejemplo, los asiáticos descubrieron los efectos de la savia de la amapola del opio y la infusión hecha con hojas de la planta del té, los indios descubrieron los efectos de fumar marihuana (cannabis)[1], los sudamericanos descubrieron los efectos de masticar hojas de coca y elaboraron una bebida con granos de café, y los norteamericanos descubrieron los efectos de fumar la planta del tabaco. Muchas de las drogas que descubrieron eran, en realidad, venenos que servían para proteger a las plantas de los animales (principalmente insectos) que las comían. Aunque las drogas resultaban tóxicas si se tomaba bastante cantidad, nuestros antepasados aprendieron a consumirlas en cantidades que no les hicieran enfermar —al menos, no enseguida—. Los efectos de tales drogas en su cerebro les hacían repetir. En la ***Tabla 18.1*** se citan las principales drogas adictivas y se indica su lugar de acción.

Refuerzo positivo

Para que una droga provoque dependencia, primero ha de reforzar la conducta. Como se vio en el Capítulo 13, el refuerzo positivo se refiere al efecto que tienen ciertos estímulos en las conductas que les preceden. Si, en una situación particular, a una conducta le sigue regularmente un estímulo apetitivo (uno al que el organismo tenderá a aproximarse), esa conducta se hará más frecuente en dicha situación. Por ejemplo, si una rata hambrienta se encuentra accidentalmente con una palanca y recibe algo de comida, al final aprenderá a presionar

[1] Este término suele hacer referencia a los estupefacientes que se obtienen de la planta del cáñamo, como la marihuana, el hachís o la grifa. *(N. de la T.)*

TABLA 18.1 Drogas que causan adicción

Droga	Lugar de acción
Alcohol etílico	Receptor NMDA (antagonista indirecto)
	Receptor GABAA (agonista indirecto)
Barbitúricos	Receptor GABAA (agonista indirecto)
Benzodiacepinas (tranquilizantes)	Receptor GABAA (agonista indirecto)
Marihuana	Receptor cannabinoide CB1 (agonista)
Nicotina	Receptor ACh nicotínico (agonista)
Opiáceos (heroína, morfina, etc.)	Receptor μ y δ opioideo (agonista)
Fenciclidina (PCP) y ketamina	Receptor NMDA (antagonista indirecto)
Cocaína	Bloquea la recaptación de dopamina (y de serotonina y noradrenalina)
Anfetamina y metanfetamina	Causa la liberación de dopamina (haciendo que los transportadores funcionen a la inversa)

Fuente: acaptado de Hyman, S. E., and Malenka, R. C. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, 2, 695-703.

booksmedicos.org

esa palanca. Lo que realmente parece ocurrir es que el acontecimiento de un estímulo apetitivo activa un mecanismo de refuerzo en el cerebro que aumenta la probabilidad de que se repita la respuesta más reciente (en nuestro caso, presionar la palanca) en la situación presente (la cámara que contiene la palanca).

Las drogas adictivas tienen efectos reforzadores, es decir, sus efectos incluyen la activación del mecanismo de refuerzo. Esta activación fortalece la respuesta a la que se asocia. Si la droga se tomó por una vía de acción rápida como inyección o inhalación, la última respuesta será el acto de tomar la droga, de manera que la respuesta se reforzará. Este tipo de refuerzo es potente e inmediato, y actúa en una amplia serie de especies. Por ejemplo, una rata o un mono aprenderán rápidamente a presionar una palanca que controla el dispositivo que le inyecta cocaína a través de un tubo de plástico insertado en una vena.

PAPEL EN LA DROGADICCIÓN

Cuando ocurre un estímulo apetitivo, generalmente es porque se acaba de hacer algo que hace que suceda —y no porque un experimentador estuviera controlando la situación— La eficacia de un estímulo reforzador es mayor si ocurre inmediatamente después de que se dé la respuesta. Si el estímulo reforzador se retrasa, se vuelve considerablemente menos eficaz. La razón de este hecho se halla al examinar la función del condicionamiento instrumental: el aprendizaje de las consecuencias de nuestra propia conducta. Normalmente, hay una estrecha relación temporal entre las causas y los efectos: se hace algo y sucede algo, bueno o malo. Las consecuencias de las acciones nos enseñan a repetir o no la acción, mientras que los acontecimientos que suceden a una respuesta después de más de unos pocos segundos probablemente no fueron causados por esa respuesta.

Como vimos en el Capítulo 4, los drogadictos prefieren la heroína a la morfina no porque la heroína tenga un efecto *diferente*, sino porque tiene un efecto más *rápido*. De hecho, la heroína se convierte en morfina tan pronto como llega al cerebro. Pero, debido a que la heroína es un lípido más soluble, atraviesa la barrera hematoencefálica más rápidamente y sus efectos sobre el cerebro se sienten antes que los de la morfina. El refuerzo más potente tiene lugar cuando las drogas producen cambios repentinos en la actividad de los mecanismos cerebrales de refuerzo, mientras que los cambios lentos son mucho menos reforzadores. Quien toma una droga adictiva busca un «colocón» súbito, producido por la rápida acción de la droga. (Como se verá más tarde, la administración de metadona en el tratamiento de la adicción a los opiáceos y los parches de nicotina para tratar la adicción al tabaco se basan en ese fenómeno.)

Antes se cuestionó por qué las personas se exponen a los riesgos asociados a las peligrosas drogas adictivas. ¿Quién elegiría racionalmente convertirse en un adicto a una droga que produce efectos agradables a corto plazo, pero también produce a largo plazo efectos aversivos incluso más potentes: pérdida del empleo y el prestigio social, problemas legales y posible encarcelamiento, daño a la salud e incluso muerte prematura? La respuesta es que, como se explicó, nuestros mecanismos de refuerzo evolucionaron para ocuparse de los efectos *inmediatos* de nuestra conducta. Los efectos reforzadores inmediatos de una droga adictiva pueden, en algunos individuos, prevalecer sobre la consciencia de sus efectos aversivos a largo plazo. Afortunadamente, la mayoría de las personas puede resistirse a los efectos a corto plazo y solo una minoría de las personas que prueban las drogas adictivas continúa consumiéndolas hasta llegar a depender de ellas. Aunque la cocaína es una de las drogas más adictivas de entre las disponibles actualmente, solo un 15 % de las personas que la consumen llegan a ser adictas (Wagner y Anthony, 2002). Como veremos más adelante, existen mecanismos cerebrales concretos encargados de inhibir una conducta que tiene consecuencias desfavorables a largo plazo.

Si una droga adictiva se toma por una vía de acción lenta, el refuerzo también puede ocurrir, pero el proceso es algo más complicado. Si una persona toma una píldora y varios minutos después experimenta una sensación de euforia, sin duda recordará el hecho de tragar la pastilla. El recuerdo de esta conducta activará algunos de los mismos circuitos neurales implicados en tragar la píldora, y el mecanismo de refuerzo, ahora activo debido a los efectos de la droga, reforzará la conducta. En otras palabras, la capacidad de recordar haber realizado una conducta hace posible que se refuerce esa conducta vicaria o indirectamente. La contigüidad se da entre un acto imaginado y un estímulo reforzador —la euforia producida por la droga—. Otros procesos cognitivos también contribuyen al refuerzo; por ejemplo, la expectativa de que se den efectos euforizantes. Quizás alguien diga: «¡Tómate una de estas pastillas; tendrás un gran "subidón"!». Pero si un animal ingiere una de esas pastillas, no es probable que su conducta se refuerce, ya que en el momento en que sucedan los efectos eufóricos el animal estará haciendo otra cosa distinta que ingerir la droga. Sin la capacidad de recordar una conducta anterior y activar así los circuitos involucrados en la ejecución de esa conducta, el desfase entre la conducta y el efecto reforzador de la droga impide que el animal aprenda a tomar la droga.

MECANISMOS NEURALES

Como se estudió en el Capítulo 13, todos los refuerzos naturales que se han estudiado hasta ahora (como la comida para un animal hambriento, agua para uno

booksmedicos.org

sediento, o el contacto sexual) tienen un efecto fisiológico común: causan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (White, 1996). Este efecto no es el *único* de los estímulos reforzadores, e incluso los estímulos aversivos pueden desencadenar la liberación de dopamina (Salamone, 1992). Pero, aunque todavía queda mucho por saber sobre las bases neurales del refuerzo, la liberación de dopamina parece ser una condición *necesaria* (aunque no *suficiente*) para que tenga lugar el refuerzo positivo.

Las drogas adictivas —entre ellas la anfetamina, la cocaína, los opiáceos, la nicotina, el alcohol, la PCP[2] y la marihuana— desencadenan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (NAC), como se ha comprobado mediante microdiálisis (Di Chiara, 1995). Diferentes drogas estimulan la liberación de la dopamina de diferentes modos. Los detalles sobre cómo drogas específicas interactúan con el sistema dopaminérgico mesolímbico se describen más adelante, en secciones dedicadas a categorías específicas de drogas.

El hecho de que las propiedades reforzadoras de las drogas adictivas involucren a los mismos mecanismos cerebrales que los refuerzos naturales indican que estas drogas se «apropian» de los mecanismos cerebrales que normalmente nos ayudan a adaptarnos a nuestro entorno. Parece ser que el proceso de adicción comienza en el sistema dopaminérgico mesolímbico y después produce cambios a largo plazo en otras regiones cerebrales que reciben aferencias procedentes de esas neuronas (Kauer y Malenka, 2007). Los primeros cambios parecen darse en el área tegmental ventral (ATV). Saal y cols. (2003) encontraron que una única administración de diversas drogas adictivas (incluidas la cocaína, la anfetamina, la morfina, el alcohol y la nicotina) aumentaba la fuerza de las sinapsis excitadoras en las neuronas dopaminérgicas del ATV en ratones. Este cambio parece deberse a la inserción de receptores de AMPA adicionales en la membrana postsináptica de neuronas dopaminérgicas (Mameli y cols., 2009). Como vimos en el Capítulo 13, este proceso, mediado normalmente por los receptores glutamatérgicos de NMDA, constituye la base neuronal de muchos tipos de aprendizaje. Una sola inyección de una droga produce un fortalecimiento sináptico en el ATV que dura aproximadamente 5 días. Si un animal recibe cocaína durante unas 2 semanas, los cambios en el ATV persisten.

Como resultado de estos cambios en el ATV, se observa una mayor activación en varias regiones que reciben aferencias dopaminérgicas del ATV, como el estriado ventral, que incluye el NAC, y el estriado lateral, compuesto por el núcleo caudado y el putamen. Los cambios sinápticos responsables de la conducta compulsiva característica de la adicción solo se producen tras el consumo continuado de una droga. Los más importantes tienen lugar, aparentemente, en el estriado dorsal. Como se mencionó en el Capítulo 13, los núcleos basales (que incluyen al cuerpo estriado dorsal) juegan un papel crítico en el condicionamiento instrumental, y los procesos de adicción implican precisamente eso.

En primer lugar, el adicto potencial experimenta los efectos placenteros de la droga, lo que refuerza las conductas que hacen que el cerebro reciba droga (buscar la droga, dar los pasos necesarios para prepararla, y después ingerirla, fumarla, esnifarla o inyectarla. Finalmente, estas conductas se vuelven habituales y se hace difícil de resistir el impulso de realizarlas. Los efectos reforzadores iniciales que ocurren en el cuerpo estriado ventral (es decir, en el NAC) fomentan el consumo de drogas, pero los cambios que hacen que la conducta se vuelva habitual implican al cuerpo estriado dorsal. Como vimos en el Capítulo 8, una función importante del estriado dorsal es el establecimiento de conductas automáticas, el tipo de conductas alterado en personas con enfermedad de Parkinson, que está causada por la interrupción de las aferencias dopaminérgicas de esta región. Estudios realizados con monos mientras realizaban una respuesta reforzada por una inyección de cocaína durante un largo periodo de tiempo han puesto de manifiesto que se da una progresión de los cambios neurales, que comienzan en el cuerpo estriado ventral (en el NAC) y continúan en sentido ascendente, hacia el cuerpo estriado dorsal (Letchworth y cols., 2001; Porrino y cols., 2004, 2007). Un estudio con ratas descubrió que la perfusión de un antagonista dopaminérgico en el estriado dorsal suprimía los accionamientos de palanca que habían sido reforzados por la aplicación de una luz emparejada con inyecciones intravenosas de cocaína (Vanderschuren y cols., 2005).

Un experimento de Belin y Everitt (2008) sugiere que los cambios neurales que acompañan a la adicción siguen un conjunto en cascada en dirección dorsal de conexiones recíprocas entre el cuerpo estriado y el área tegmental ventral. Los estudios anatómicos indican que las neuronas del NAC ventral proyectan al ATV, la cual envía de vuelta proyecciones dopaminérgicas a una región más dorsal del NAC, y así sucesivamente. Esta comunicación de una estructura a otra continúa, interconectando cada vez más regiones dorsales del cuerpo estriado dorsal, a lo largo del trayecto ascendente hacia el núcleo caudado y el putamen. Belin y Everitt hallaron que las infusiones bilaterales de un antagonista dopaminérgico en el cuerpo estriado dorsal de ratas suprimía la respuesta a una luz que se había asociado con infusiones de cocaína, pero que las infusiones unilaterales no tenían efecto alguno. También encontraron que una lesión unilateral del NAC no repercutía en la respuesta. Sin embargo, observaron que la lesión del NAC en un

[2] Fenciclidina. También conocida como «polvo de ángel». *(N. de la T.)*

booksmedicos.org

hemisferio del cerebro, combinada con la infusión de un antagonista dopaminérgico en el cuerpo estriado dorsal del otro hemisferio, eliminaba la respuesta a la luz (véase la ***Figura 18.1***). Estos resultados sugieren que el control de la conducta de adicción compulsiva se establece mediante interacciones entre el cuerpo estriado ventral y el dorsal, que están mediadas por conexiones dopaminérgicas entre estas regiones y el ATV.

Las alteraciones que tienen lugar en el NAC y, posteriormente, en el estriado dorsal consisten en cambios en los receptores de dopamina de las neuronas espinosas medianas, origen de los axones que se proyectan a otras partes del encéfalo desde estas dos regiones. Se observan incrementos en los receptores dopaminérgicos D_1, que provocan excitación y facilitan la conducta, y reducción de los receptores D_2, causantes de inhibición y supresión de la conducta. Un estudio de Witten y cols. (2010) encontró que uno de los cambios neuronales en el NAC causado por el consumo de cocaína atañe a las interneuronas colinérgicas. Las neuronas de ACh suponen menos del 1 % de todas las del NAC, pero ejercen un potente efecto sobre la actividad de las neuronas espinosas medianas allí situadas. Esta autora y sus colaboradores describieron que la cocaína aumenta las descargas de las interneuronas, y que la inhibición de estas descargas mediante métodos optogenéticos bloquea el efecto reforzador de la cocaína.

Los estudios de neuroimagen funcional de Volkow y sus colaboradores (revisados en Volkow y cols., 2011) aportan indicios de que el estriado dorsal interviene en la adicción en seres humanos y otros animales. Los investigadores encontraron que, si se administra a cocainómanos una inyección de metilfenidato (fármaco con efectos similares a los de cocaína o anfetamina), estos muestran una liberación mucho menor de dopamina en el NAC o estriado dorsal que las personas no adictas. Sin embargo, cuando los adictos visionaron un vídeo de personas fumando cocaína, mostraron una mayor liberación de dopamina en el estriado dorsal. Así pues, la respuesta a la propia droga está reducida en los adictos, pero la respuesta a los estímulos asociados a la droga está incrementada en el estriado dorsal (véase la ***Figura 18.2***).

Estos resultados son coherentes con los obtenidos en los estudios con animales mencionados anteriormente: la liberación de dopamina en el NAC conduce a la adquisición de la drogadicción, pero los cambios en el estriado dorsal son los responsables del establecimiento del hábito. Además, en personas adictas se libera dopamina en el estriado dorsal no por la propia droga, sino por los estímulos asociados con la obtención y el consumo de la sustancia, como aquellos lugares donde tuvo lugar y las personas acompañantes. Así pues, cuando los individuos consumen por primera vez una droga adictiva, sienten placer. Si continúan consumiendo y se hacen adictos, su compulsión a consumir la droga no está motivada por los efectos placenteros, sino por las claves asociadas a la droga que dan origen a la necesidad imperiosa de poner en marcha conductas de búsqueda

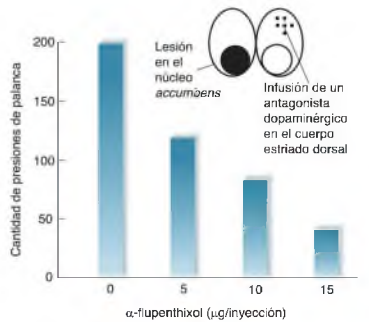


FIGURA 18.1 Instauración de cambios neurales en el cuerpo estriado dorsal

Efectos de la infusión de diversas cantidades de una sustancia que bloquea los receptores dopaminérgicos en e cuerpo estriado dorsal contralateral a la lesión del núcleo *accumbens*.

(Basado en datos de Belin y Everitt, 2008.)

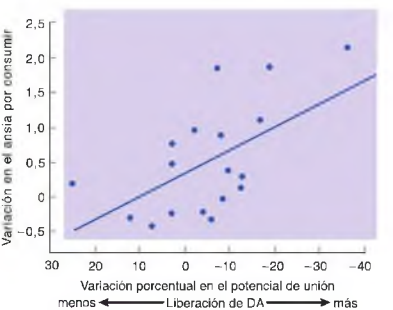


FIGURA 18.2 Liberación de dopamina estimulada por el metilfenidato

Este diagrama de dispersión muestra que los incrementos en la liberación de dopamina en el putamen (parte del estriado dorsal) se asocian con aumentos del ansia por consumir en adictos a la cocaína.

(Basado en datos de Volkow y cols., 2011.)

booksmedicos.org

de la misma. Como señalan Volkow y sus colaboradores, los drogadictos están alerta y motivados si se dedican a buscar la droga, pero se muestran retraídos y apáticos en entornos libres de droga, cuando realizan actividades no relacionadas con el consumo.

La mayoría de las personas expuestas a drogas adictivas no se hace adicta (Volkow y Li, 2005). La probabilidad de llegar a la adicción depende de la herencia, la edad (los adolescentes son los más vulnerables) y el entorno (como acceso a las drogas y acontecimientos vitales estresantes). La herencia se aborda en otra sección del capítulo. La función de la corteza prefrontal en el juicio, asunción de riesgos y control de conductas inapropiadas podría explicar por qué los adolescentes son mucho más vulnerables a la drogadicción que los adultos. La adolescencia es un periodo de cambios madurativos intensos y rápidos en el encéfalo, especialmente en la corteza prefrontal. Antes de que estos circuitos alcancen su forma adulta, los adolescentes tienen más probabilidad de desplegar en mayor grado conductas impulsivas, guiadas por la novedad, y de riesgo, como probar el alcohol, la nicotina y las drogas ilegales. La adicción en los adultos comienza con más frecuencia en la adolescencia o principios de la edad adulta. Cerca del 50 % de los casos de adicción comienza entre los 15 y 18 años de edad, y muy pocos tienen su inicio después de los 20. Además, el inicio precoz del consumo de drogas se asocia con una adicción más grave y mayor probabilidad de abuso de múltiples sustancias (Chambers, Taylor y Potenza, 2003). Ciertamente, Tarter y cols. (2003) describieron que los niños de 10-12 años que puntuaban menos en pruebas de inhibición conductual tenían más riesgo de presentar trastornos por consumo de sustancias a los 19 años de edad. Algunas regiones de la corteza prefrontal tienen conexiones inhibidoras con el estriado, y una mayor actividad de estas regiones se correlaciona con resistencia a la adicción. Presumiblemente, la mayor vulnerabilidad de los adolescentes a la drogadicción está asociada con la inmadurez relativa de los mecanismos inhibidores de la corteza prefrontal. El desarrollo final de los circuitos neuronales implicados en el control conductual y el juicio, junto con la madurez derivada de la experiencia, ayudan aparentemente a las personas en el final de la adolescencia a resistir la tentación de abusar de las drogas.

Dos péptidos, *orexina* y *MCH*, son cruciales en los efectos reforzadores de las drogas. Como vimos en los Capítulos 9 y 12, la orexina (también llamada *hipocretina*) es muy importante en el control de las fases del sueño y la conducta de búsqueda de comida. La orexina se sintetiza en neuronas del hipotálamo lateral y llega a muchas partes del encéfalo, incluidas las implicadas en la adicción, como ATV, NAC y estriado dorsal. La administración de drogas adictivas, o la presentación de estímulos asociados a estas, activa las neuronas orexinérgicas, y la inyección de orexina en el ATV reinstaura la búsqueda de drogas extinguida anteriormente. (En secciones posteriores del capítulo se describe la recaída, reanudación de la búsqueda de droga.) Además, la inyección en el ATV de un compuesto que bloquea los receptores de orexina también bloquea la búsqueda de cocaína desencadenada por claves asociadas a la droga, e impide el aprendizaje de una *preferencia condicionada por un lugar*, preferencia por el sitio donde se había administrado morfina anteriormente (Aston-Jones y cols., 2009; Sharf, Sarhan y DiLeone, 2010; Kenney, 2011).

El segundo péptido, MCH (*hormona concentradora de melanina*, en inglés), también se sintetiza en el hipotálamo lateral y, como vimos en el Capítulo 12, estimula el hambre y reduce la tasa metabólica. Los receptores de MCH están en diversas regiones del encéfalo, NAC incluido, donde se encuentra en neuronas que contienen también receptores de DA. Chung y cols. (2009) describieron que la estimulación simultánea de los receptores de DA y MCH aumenta las descargas de las neuronas del NAC, y que administrar un compuesto bloqueante de los receptores de MCH reducía la efectividad de la cocaína o de las claves asociadas a la cocaína sobre la conducta del animal. Una mutación dirigida del gen del receptor de MCH tenía el mismo efecto. Cippitelli y cols. (2010) encontraron que la MCH se comporta de un modo similar en la ingesta de alcohol.

Refuerzo negativo

Probablemente el lector haya oído la vieja broma en la que alguien dice que la razón por la que se golpea la cabeza contra la pared es que: «¡me siento tan bien cuando me paro...!». Por supuesto, es una broma divertida (bueno, medio divertida), porque sabemos que, aunque alguien no podría actuar así, dejar de golpearnos la cabeza contra la pared desde luego es mejor que continuar haciéndolo. Si alguien más comenzara a golpearnos en la cabeza y pudiéramos hacer algo para detenerle, cualquier cosa que hiciéramos podría ser reforzada.

Una conducta que pone fin a un estímulo aversivo (o lo reduce) se verá reforzada. Este fenómeno se conoce como **refuerzo negativo**, y su utilidad es obvia. Por ejemplo, veamos el caso siguiente: una mujer que está en una casa alquilada no puede dormir por el ruido desagradable que hace la calefacción. Va al sótano para descubrir la fuente del ruido y finalmente da patadas al quemador de gasóleo. El ruido cesa. La próxima

refuerzo negativo Supresión o disminución de un estímulo aversivo que es contingente con una determinada respuesta particular, con un aumento consecutivo de la frecuencia de dicha respuesta.

booksmedicos.org

vez que la calefacción haga ruido, inmediatamente irá al sótano y dará patadas al quemador. El ruido desagradable (el estímulo aversivo) se termina cuando la mujer da una patada al quemador (la respuesta), de manera que la respuesta se refuerza.

Merece la pena señalar que el *refuerzo negativo* no ha de confundirse con el *castigo*. Ambos fenómenos implican estímulos aversivos, pero uno hace que una determinada respuesta sea más probable, mientras que otro hace que sea menos probable. Para que se produzca el refuerzo negativo, la respuesta ha de hacer que el estímulo desagradable cese (o al menos disminuya). Para que se produzca castigo, la respuesta ha de *hacer que ocurra el estímulo desagradable*. Por ejemplo, si un niño pequeño toca una ratonera y se hace daño en el dedo, no es probable que vuelva a tocar una ratonera. El estímulo doloroso *castiga* la conducta de tocar la ratonera.

Quienes abusan de las drogas llegan a tener dependencia física de ellas, esto es, muestran *síntomas de tolerancia* y *de abstinencia*. Como vimos en el Capítulo 4, la tolerancia consiste en disminución de la sensibilidad a una droga debido a su consumo continuado: quien la consume tiene que tomar una dosis cada vez mayor para que la droga resulte efectiva. Una vez que se han consumido opiáceos con la suficiente regularidad para desarrollar tolerancia, se manifestarán síntomas de abstinencia si se deja de consumir la droga. Los síntomas de abstinencia son básicamente los opuestos a los efectos que causa la droga en sí. Los efectos de la heroína —euforia, estremecimiento y relajación— conducen a los efectos de disforia, calambres, diarrea y agitación que produce su abstinencia.

La mayoría de los investigadores sostienen que la tolerancia se debe a los intentos del cuerpo de compensar el estado desacostumbrado que produce la intoxicación de heroína. La droga altera los mecanismos homeostáticos normales del cerebro y, como reacción a dichos mecanismos, comienza a producir los efectos contrarios a los de la droga, compensando en parte la alteración. Debido a estos mecanismos compensadores, el consumidor ha de tomar una cantidad cada vez mayor de heroína para conseguir los efectos que experimentaba cuando comenzó a consumir la droga. Estos mecanismos también explican los síntomas de abstinencia: cuando se deja de tomar la droga, los mecanismos compensadores se dejan sentir, sin ser compensados por la acción de la droga.

Aunque al parecer es el refuerzo positivo lo que en primer lugar provoca el consumo de droga, la reducción de los efectos de abstinencia podría, sin duda, contribuir a que en algunas personas se mantenga la drogadicción. Los efectos de abstinencia son desagradables, pero desaparecen tan pronto como se toma algo de la droga, lo que produce un refuerzo negativo.

El refuerzo negativo podría explicar, asimismo, que se adquiera una adicción a las drogas en ciertas circunstancias. Si una persona con estrés está sintiendo sensaciones desagradables y toma una droga que las suprime, es probable que su conducta de tomar drogas se vea reforzada. Por ejemplo, el alcohol puede aliviar la sensación de ansiedad. Si alguien se encuentra en una situación que provoca ansiedad, podría encontrar que tomar una copa o dos le hace sentirse mucho mejor. De hecho, las personas a menudo anticipan este efecto y empiezan a beber antes de que la situación realmente ocurra.

Ansia y recaída

¿Por qué los drogadictos desean drogas? ¿Por qué esta ansia *(craving*[3]*)* se da incluso tras un largo periodo de abstinencia? Incluso después de estar meses o años sin tomar una droga adictiva, un antiguo adicto a la droga puede experimentar a veces un ansia intensa que le lleva a recaer. Es evidente que tomar una droga durante un periodo de tiempo prolongado tiene que producir ciertos cambios duraderos en el cerebro que aumentan la probabilidad de recaída en la droga. Entender este proceso puede ayudar a los clínicos a idear terapias que ayudarán a las personas a romper de una vez por todas su dependencia de las drogas.

Como todo el mundo sabe, el sabor de una comida puede provocar hambre, que es por lo que las cosas apetitosas que se toman antes de una comida se llaman aperitivos. Para alguien con historia clínica de drogadicción, una pequeña dosis de la droga tiene efectos similares: aumenta el ansia, o el «apetito» por la droga. Además, mediante un proceso de condicionamiento clásico, los estímulos que se han asociado a las drogas en el pasado pueden también inducir el ansia. Por ejemplo, es probable que un sujeto con alcoholismo, al ver una botella de licor, sienta la urgencia de tomar una copa. En el pasado, las agencias que patrocinaban los programas en contra de la adicción a veces preparaban carteles ilustrando los peligros de la toxicomanía en los que se mostraba la parafernalia de la droga: jeringuillas, agujas, cucharas, pequeños montones de polvo blanco, etc. Posiblemente, estos carteles lograban recordar a las personas que no consumían drogas que debían evitarlas. Pero se sabe que su efecto en quienes estaban intentando superar el hábito de drogadicción era exactamente el opuesto al que pretendían. Como se vio en la introducción de este capítulo, J., un antiguo consumidor de droga, vio un anuncio que mostraba la parafernalia asociada al consumo de drogas y esto le provocó la urgencia de tomarla otra vez. Por esta razón tales carteles ya no se utilizan en campañas contra la adicción a las drogas.

[3] Deseo compulsivo de volver a consumir una droga para conseguir sus efectos placenteros. *(N. de la T.)*

booksmedicos.org

Una de las maneras en que se ha investigado el ansia de droga en animales de laboratorio es mediante el *modelo de restablecimiento* de la búsqueda de la droga. Primero se entrena a los animales para que ejecuten una respuesta (p. ej., presionar una palanca), la cual se refuerza con inyecciones intravenosas de una droga, por ejemplo, cocaína. Después, se extingue la respuesta suministrando inyecciones de una solución salina en lugar de la droga. Una vez que el animal ha dejado de responder, el experimentador le administra una inyección «libre» de la droga (procedimiento de restablecimiento de la droga) o le presenta un estímulo que se ha asociado con ella (procedimiento de restablecimiento de la clave). En respuesta a estos estímulos, el animal empieza de nuevo a dar la respuesta de apretar la palanca (Kalivas, Peters y Knackstedt, 2006). Posiblemente, este tipo de recaída (restablecimiento de una respuesta previamente extinguida) es un buen modelo del ansia que motiva la conducta de búsqueda de la droga en un antiguo adicto (véase la ***Figura 18.3***).

Para entender el proceso de restablecimiento (y el ansia en que se basa), analicemos en primer lugar lo que ocurre durante el proceso de extinción. Como se explicó en el Capítulo 11, la extinción es un tipo de aprendizaje. Un animal no olvida dar una determinada respuesta, aprende a no darla. La corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) juega un papel decisivo en este proceso. Por ejemplo, vimos en el Capítulo 11 que las lesiones de la CPFvm alteran la extinción de una respuesta emocional condicionada, que la estimulación de esta región inhibe las respuestas emocionales condicionadas y que el adiestramiento en la extinción activa las neuronas allí localizadas.

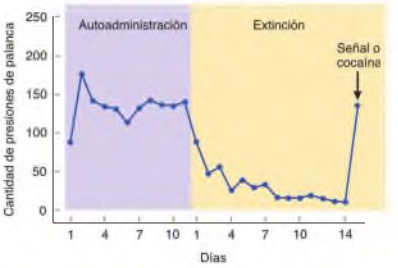


FIGURA 18.3 El procedimiento de reinstauración, una medida del ansia de la droga

Adquisición de la respuesta de presionar una palanca para conseguir inyecciones de una droga adictiva durante la fase de autoadministración, y extinción de esta respuesta cuando se dejó de administrar la droga. Una administración «libre» de la droga o la presentación de una señal asociada con la droga durante la adquisición logran reinstaurar la respuesta.

(Basado en datos de Kalivas y cols., 2006.

Estudios realizados con ratas indican que diferentes regiones de la corteza prefrontal ejercen efectos excitadores e inhibidores sobre las respuestas relacionadas con las drogas mediante conexiones excitadoras e inhibidoras con el sistema de recompensa cerebral. Estos efectos, al parecer, son los que explican la extinción y el restablecimiento. Peters, LaLumiere y Kalivas (2008) encontraron que, al estimular la CPFvm con una infusión de AMPA, un agonista del glutamato, se bloqueaba el restablecimiento de la respuesta producida normalmente por una administración libre de cocaína o por la presentación de un estímulo asociado con el refuerzo de cocaína. Es decir, la activación de la CPFvm inhibía las respuestas. McFarland, Lapish y Kalivas (2003) hallaron que el restablecimiento de la conducta de presionar una palanca para conseguir infusiones de cocaína se abolía al inyectar un agonista del GABA en la corteza cingulada anterior dorsal (CCAd), una región de la CPF dorsal que tiene conexiones excitadoras con el NAC. Es decir, la inhibición de la CCAd impedía el restablecimiento de la respuesta. Estos resultados indican que la CCAd interviene en el ansia y que la CPFvm desempeña un papel en su supresión.

Volkow y cols. (1992) observaron que el grado de actividad de la corteza prefrontal medial de los adictos a la cocaína durante la abstinencia era menor que el de los sujetos normales. Además, cuando los adictos están realizando tareas que normalmente activan la corteza prefrontal, su corteza prefrontal medial se activa en menor medida que la de los sujetos sanos del grupo de referencia y su rendimiento en la tarea es peor (Bolla y cols., 2004; Garavan y Stout, 2005). De hecho, Bolla y sus colaboradores encontraron que la cantidad de activación de la corteza prefrontal medial estaba inversamente relacionada con la cantidad de cocaína que los cocainómanos tomaban habitualmente cada semana: cuanto menor era la actividad cerebral, mayor era la cantidad de cocaína que la persona consumía (véase la ***Figura 18.4***).

Las personas con una larga historia clínica de drogadicción no solo presentan las mismas alteraciones en tareas que implican a la corteza prefrontal que las personas con lesiones en esa región, sino que también presentan anomalías estructurales en ella. Por ejemplo, Franklin y cols. (2002) informaron de una disminución media del 5 al 11 % de la cantidad de sustancia gris en la corteza temporal superior y en varias regiones de la corteza prefrontal de los cocainómanos crónicos. Thompson y cols. (2004) encontraron una disminución en la cantidad de sustancia gris de la corteza cingulada y la corteza límbica de los consumidores de metanfetamina, y Ersche y cols.

booksmedicos.org

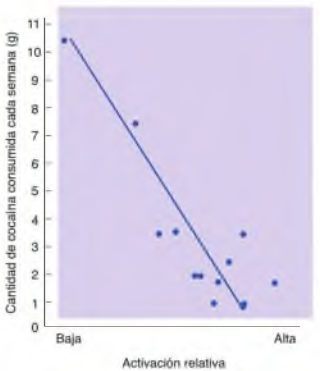


FIGURA 18.4 Consumo de cocaína y corteza prefrontal medial

Activación relativa de la corteza prefrontal medial en función de la cantidad de cocaína consumida habitualmente por los cocainómanos.

(Basado en datos de Bolla y cols., 2004.)

(2011) describieron reducciones similares en los encéfalos de consumidores de cocaína. Otro estudio, de Ruiter y cols. (2011), descubrió indicios de pérdida del control conductual causada por una menor activación de la CPF dorsomedial en grandes fumadores y ludópatas, lo que respalda la propuesta de algunos investigadores de que la ludopatía debería ser considerada una forma de adicción (Thomas y cols., 2011). Zhang y cols. (2011) encontraron una disminución de la sustancia gris en la corteza prefrontal que resultó proporcional a la cantidad de tabaco consumido a lo largo de la vida del individuo. Por supuesto, los resultados de estos estudios no permiten determinar si las anomalías en la corteza prefrontal predisponen a las personas a convertirse en adictos o si el consumo de drogas es lo que causa estas anomalías (o ambos).

Como vimos en el Capítulo 16, los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, al parecer, son una consecuencia de la hipofrontalidad-disminución de la actividad de la corteza prefrontal. Estos síntomas son muy similares a los que acompañan a la drogadicción durante un largo periodo. De hecho, hay estudios que han encontrado un alto grado de comorbilidad entre la esquizofrenia y la drogadicción (*comorbilidad* significa existencia simultánea de dos o más trastornos en la misma persona). Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia tienen un trastorno de drogadicción (alcohol o drogas ilícitas), y entre el 70 y el 90 % tienen dependencia de la nicotina (Brady y Sinha, 2005). De hecho, en EE. UU., los fumadores con trastornos psiquiátricos, que constituyen aproximadamente el 7 % de la población, consumen el 34 % del total de cigarrillos (Dani y Harris, 2005). Mathalon y cols. (2003) hallaron que la cantidad de sustancia gris prefrontal era un 10,1 % menor en pacientes con alcoholismo, un 9 % menor en pacientes con esquizofrenia y un 15,6 % menor en pacientes con ambos trastornos (véase la ***Figura 18.5***).

Weiser y cols. (2004) aplicaron un cuestionario sobre tabaquismo a una muestra aleatoria de reclutas militares adolescentes. A lo largo de un periodo de seguimiento de 4 a 16 años, hallaron que, en comparación con los no fumadores, la prevalencia de hospitalización por esquizofrenia era 2,3 veces mayor en los reclutas que fumaban por lo menos 10 cigarrillos diarios (véase la ***Figura 18.6***). Estos resultados sugieren que las anomalías de la corteza prefrontal pueden ser un factor común en la esquizofrenia y en los trastornos de drogadicción. De nuevo, debemos señalar que las investigaciones aún no han determinado si anomalías preexistentes elevan el riesgo de padecer esos trastornos o si los trastornos causan las anomalías.

Como se acaba de exponer, los estímulos relacionados con la droga pueden desencadenar el ansia y la conducta de búsqueda de drogas. Además, los clínicos han observado desde hace tiempo que las situaciones estresantes pueden hacer recaer en la droga a antiguos

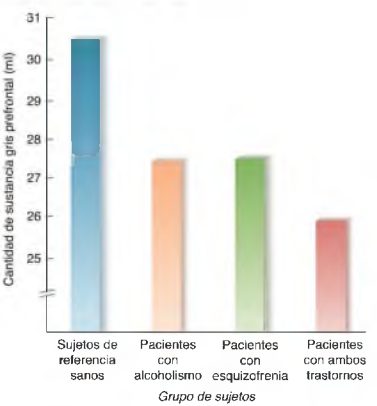


FIGURA 18.5 Alcoholismo, esquizofrenia y sustancia gris prefrontal

Cantidad de sustancia gris en la corteza prefrontal de sujetos sanos, pacientes con alcoholismo, pacientes con esquizofrenia y pacientes con ambos trastornos.

(Basado en datos de Mathalon y cols., 2003.)

booksmedicos.org

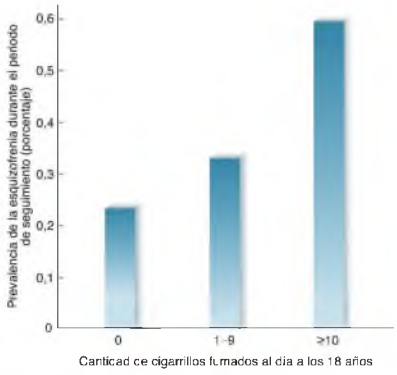


FIGURA 18.6 Tabaquismo y esquizofrenia

Prevalencia de la esquizofrenia durante un período de seguimiento de 4 a 16 años en función de la cantidad de cigarrillos fumados cada día a la edad de 18 años.

(Basado en datos de Weiser y cols., 2004.)

adictos. Estos efectos se han observado en ratas que habían aprendido previamente a administrarse cocaína o heroína. Por ejemplo, Covington y Mizeck (2001) emparejaron ratas que no habían sido sometidas a entrenamiento con otras a las que se había adiestrado para ser dominantes. Tras ser derrotadas por las ratas dominantes, las ratas estresadas socialmente se hicieron más sensibles a los efectos de la cocaína y se dieron atracones de la droga —se administraron mayores cantidades de esta—. Kosten, Miserendino y Keohe (2000) observaron que el estrés que ocurre en etapas tempranas de la vida puede tener efectos duraderos. Estos investigadores sometieron a estrés a crías de rata separándolas de su madre y el resto de la camada 1 hora diaria durante 8 días. Cuando se les dio a estas ratas la oportunidad de inyectarse cocaína, adquirieron fácilmente el hábito y tomaron más droga que las ratas del grupo de referencia que no habían sido sometidas a estrés (véase la ***Figura 18.7***).

La corticoliberina, o CRH, supone un nexo importante entre experiencias estresantes y ansia por la droga. (A este péptido también se le denomina factor liberador de corticotropina, o CRF.) Como vimos en el Capítulo 17, la CRH es muy importante en el desarrollo de los efectos nocivos del estrés sobre la salud y en la aparición de trastornos de ansiedad. Al igual que la administración de una droga o la presentación de estímulos asociados previamente con la conducta de consumo es capaz de provocar recaídas, las experiencias estresantes también pueden desencadenarlas (Shalev, Erb y Shaham, 2010). Por ejemplo, la administración de CRH reinstaura la conducta de búsqueda de droga, y la administración de un compuesto bloqueante de los receptores de CRH reduce la probabilidad de recaídas debidas a la droga o claves asociadas. Los receptores de CRH en el ATV parecen ser especialmente importantes. Como muestra de esto último, la inyección de CRH en el ATV causa recaída, y la inyección de un antagonista de receptores de CRH previene la reinstauración de la ingesta de drogas secundaria a estímulos estresantes (B. Wang y cols., 2007).

FIGURA 18.7 Estrés social y consumo de cocaína

Consumo de cocaína en ratas del grupo de referencia y ratas sometidas a estrés por aislamiento en etapas tempranas del desarrollo.

(Basado en datos de Kosten y cols., 2000.)

RESUMEN INTERMEDIO

Características comunes de la adicción

Las drogas adictivas son aquellas cuyos efectos reforzadores son tan fuertes que algunas personas expuestas a ellas no pueden prescindir de tomarlas y llegan a organizar su vida en función de su consumo.

Por fortuna, la mayoría de quienes toman drogas no se vuelven adictos. En un principio, las drogas más adictivas procedían de plantas, que las utilizaban

(continúa en página siguiente)

booksmedicos.org

como defensa contra insectos u otros animales que de otra manera las devorarían; pero los farmacólogos han sintetizado muchas otras drogas con efectos aún más potentes. Si se toma regularmente ciertas drogas adictivas (sobre todo, opiáceos), se produce tolerancia a sus efectos y se han de tomar dosis cada vez mayores para alcanzar el mismo efecto. Si luego se deja de tomar la droga, se producen efectos de abstinencia, opuestos a los efectos básicos de la droga. Sin embargo, los efectos de la abstinencia no son la causa de la adicción: el potencial adictivo que conlleva una droga se relaciona con su capacidad para reforzar la conducta de su consumo.

El refuerzo positivo tiene lugar cuando una conducta se sigue regularmente de un estímulo apetitivo —uno al que el organismo se acercará—. Las drogas adictivas producen refuerzo positivo: refuerzan la conducta de consumo de la droga. Los animales de laboratorio llegan a aprender a ejecutar respuestas que proporcionan el suministro de esas drogas. Cuanto más rápido produzca la droga el efecto, más rápidamente se establecerá la dependencia. Todas las drogas adictivas que producen refuerzo positivo estimulan la liberación de dopamina en el NAC, estructura que tiene un importante papel en el refuerzo. Los cambios neurales que comienzan en el ATV y en el NAC implican finalmente al cuerpo estriado dorsal, el cual juega un papel decisivo en el condicionamiento instrumental. La actividad de los circuitos inhibidores de la corteza prefrontal favorece la resistencia a la adicción. La susceptibilidad de los adolescentes al potencial adictivo de las drogas podría estar relacionada con la inmadurez relativa de la corteza prefrontal. Orexina y MCH participan en el establecimiento de la adicción.

El refuerzo negativo ocurre cuando una conducta se sigue de la reducción o el cese de un estímulo aversivo. Si una persona, debido a su situación social o a sus rasgos de personalidad, se siente infeliz o ansiosa, una droga que reduzca estos sentimientos puede reforzar el consumo de drogas mediante un refuerzo negativo. Asimismo, la reducción de los síntomas desagradables de la abstinencia administrando una dosis de la droga juega, sin duda, un papel en el mantenimiento de la adicción a la droga, pero no es la única causa del ansia.

El ansia —la urgencia o deseo intenso de tomar una droga a la cual uno se ha vuelto adicto— no puede explicarse completamente por los síntomas de abstinencia, ya que puede ocurrir incluso después de que un adicto haya dejado de tomar la droga durante un largo tiempo. En los animales de laboratorio, una administración «libre» de cocaína o la presentación de un estímulo asociado previamente con la cocaína restablecen la conducta de búsqueda de la droga. La CPFvm juega un papel inhibidor en este restablecimiento, mientras que la CCAd juega uno facilitador. En estudios de neuroimagen funcional se ha hallado que el ansia de drogas adictivas y de refuerzos naturales, como una comida apetecible, aumenta la actividad de la CCA, la COF, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral. La drogadicción a largo plazo se asocia con disminución de actividad en la corteza prefrontal e incluso con disminución de la cantidad de sustancia gris prefrontal, lo cual puede perjudicar la capacidad de juicio y de inhibición de respuestas inadecuadas, como el consumo de drogas posterior. La prevalencia de esquizofrenia es más alta en los drogadictos que en la población general. Los estímulos estresantes —incluso los que ocurren en una etapa temprana de la vida— aumentan la vulnerabilidad a la drogadicción. La liberación de CRH en el ATV es muy importante en este proceso.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Explique qué queremos decir con la expresión de que las drogas adictivas «se apropian» del sistema de refuerzo.

Drogas de consumo frecuente

Se sabe que los seres humanos pueden abusar de una enorme variedad de drogas, entre ellas alcohol, barbitúricos, opiáceos, tabaco, anfetamina, cocaína, marihuana, alucinógenos como LSD[4], PCP, solventes volátiles como pegamento o incluso gasolina, éter y monóxido de dinitrógeno (N_2O) o «gas hilarante». El placer que a menudo obtienen los niños girando como una peonza hasta que se marean podría relacionarse con los efectos de algunas de estas drogas. Obviamente, no pretendemos estudiar aquí todas estas drogas en profundidad; para que el capítulo tenga una extensión razonable limitaremos la exposición a las que son más conocidas y tienen mayor potencial adictivo. Algunas drogas, como

[4] Siglas de dietilamida del ácido lisérgico, o lisergida. *(N. de la T.)*

booksmedicos.org

la cafeína, son tan conocidas como adictivas, pero, ya que normalmente ni causan intoxicación, ni alteran la salud ni interfieren en la productividad, no se examinarán aquí. (En el Capítulo 4 se expusieron los efectos en el comportamiento y el lugar de acción de la cafeína.) Tampoco se revisará la amplia gama de drogas alucinógenas, como la LSD o la PCP. Aunque algunas personas disfrutan de los efectos de la alteración mental que produce la LSD, a muchas otras simplemente les asustan. En cualquier caso, el consumo de LSD no conduce, por lo general, a la adicción. La PCP actúa como antagonista indirecto del receptor NMDA, lo que significa que sus efectos son similares a los del alcohol. En lugar de considerar aquí esta droga, hemos optado por comentar más extensamente los efectos del alcohol, del que se abusa mucho más que de cualquiera de las drogas alucinógenas.

Opiáceos

El opio, derivado de una resina pegajosa producida por la adormidera del opio, se ha ingerido y fumado durante siglos. La adicción a los opiáceos[3] tiene un alto coste, tanto personal como social. En primer lugar, ya que la heroína —el opiáceo que se consume más frecuentemente— es una droga ilegal en la mayoría de los países, un adicto se convierte, por definición, en un delincuente. En segundo lugar, debido a la tolerancia, la persona tiene que ir aumentando su dosis de droga para conseguir un «subidón». El hábito se hace así cada vez más caro y el adicto a menudo se ve obligado a delinquir para obtener el dinero que necesita para costearlo. En tercer lugar, un adicto a los opiáceos utiliza a menudo jeringuillas en malas condiciones higiénicas: en la actualidad, un porcentaje significativo de quienes se inyectan drogas ilícitas se han expuesto así a contraer hepatitis o el virus del sida. En cuarto lugar, si la persona adicta es una mujer embarazada, su bebé también se hará dependiente de la droga, ya que esta atraviesa muy fácilmente la barrera placentaria. Al niño se le tendrán que administrar opiáceos justo después del nacimiento (en el periodo posnatal), para luego ir disminuyendo gradualmente la dosis. En quinto lugar, la incertidumbre acerca de la calidad de una determinada partida de heroína hace posible que un consumidor reciba una dosis demasiado alta de la droga, con consecuencias posiblemente letales. Y algunas de las sustancias usadas para diluir la heroína son tóxicas por sí mismas.

BASES NEURALES DE LOS EFECTOS REFORZADORES

Como se vio anteriormente, los animales de laboratorio pueden llegar a administrarse a sí mismos opiáceos. Cuando se administra un opiáceo por vía sistémica, este estimula los receptores opioideos situados en neuronas localizadas en diferentes partes del cerebro y produce una serie de efectos, como analgesia, hipotermia (descenso de la temperatura corporal), sedación y refuerzo. Los receptores opioideos de la sustancia gris periacueductal son, principalmente, los responsables del efecto analgésico, los del área preóptica lo son de la hipotermia, y los de la formación reticular mesencefálica, de la sedación. Como se verá, los receptores opioideos del área tegmental ventral y del NAC pueden jugar un papel en los efectos reforzadores de los opiáceos.

Como vimos en el Capítulo 4, existen tres tipos principales de receptores opioideos: μ (mu), δ (delta) y κ (kappa). Los datos sugieren que los receptores μ y los δ son responsables del refuerzo y la analgesia y que la estimulación de los receptores κ produce efectos aversivos. La prueba del papel de los receptores μ proviene de un estudio de Matthes y cols. (1996), que realizaron una mutación dirigida contra el gen responsable de la producción del receptor opioideo μ en ratones. En la edad adulta, estos animales eran completamente insensibles a los efectos reforzadores o analgésicos de la morfina y no mostraban síntomas de abstinencia tras administrárseles dosis crecientes de morfina durante 6 días (véase la *Figura 18.8*).

Antes se mencionó que los estímulos reforzadores provocan la liberación de dopamina en el NAC. La inyección de opiáceos no es una excepción de esta regla general: Wise y cols. (1995) encontraron que el nivel de dopamina en el NAC aumentaba de un 150 a un 300 % mientras las ratas presionaban una palanca que les suministraba inyecciones intravenosas de heroína. Las ratas también llegan a presionar una palanca que les suministre inyecciones de un opiáceo directamente en el área tegmental ventral (Devine y Wise, 1994) o en el NAC (Goeders, Lane y Smith, 1994). En otras palabras, la inyección de opiáceos en ambos extremos del sistema dopaminérgico mesolímbico ejercen un efecto reforzador.

La liberación de opioides endógenos puede incluso intervenir en los efectos reforzadores de algunas drogas adictivas. Hay estudios que han demostrado que la administración de **naloxona** (fármaco que bloquea los receptores opioideos) reduce los efectos reforzadores del alcohol tanto en seres humanos como en animales de laboratorio. Ya que el consumo de bloqueadores de los opiáceos se ha aprobado recientemente como tratamiento para el alcoholismo, las investigaciones pertinentes se revisarán más adelante en este capítulo.

[3] Opiáceos y opioides se consideran sinónimos. *(N. de la T.)*

naloxona Fármaco que bloquea los receptores opioideos. Antagoniza los efectos reforzadores y sedativos de los opiáceos.

booksmedicos.org

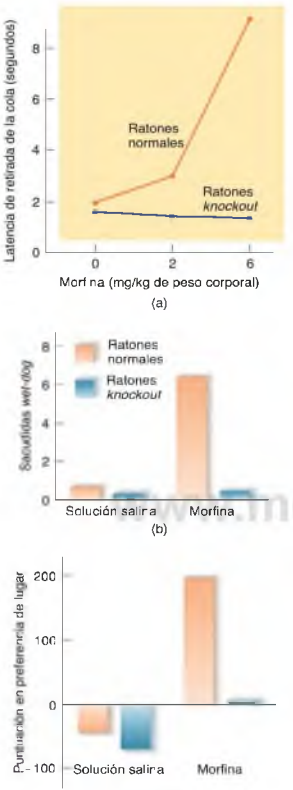


FIGURA 18.8 Efectos de la eliminación dirigida del receptor opiáceo μ

Falta de respuesta a la morfina en ratones con una mutación dirigida del receptor opiáceo μ. (a) Latencia de retirada de la cola de un objeto caliente (una medida de analgesia). (b) Sacudidas tipo «perro húmedo» *(wet-dog)* (un síntoma de abstinencia significativo en roedores) tras la abstinencia de administración prolongada de morfina. (c) Preferencia de lugar condicionada por una jaula asociada con una inyección de morfina (una medida de refuerzo).

(Basado en datos de Matthes y cols., 1996.)

BASES NEURALES DE LA TOLERANCIA Y LA ABSTINENCIA

Varios estudios han investigado los sistemas neurales que median el desarrollo de la tolerancia y de los efectos de abstinencia subsiguientes de los opiáceos. Maldonado y cols. (1992) hicieron ratas físicamente dependientes de la morfina y posteriormente les inyectaron naloxona en varias regiones del cerebro con el fin de averiguar si el bloqueo repentino de los receptores inducía síntomas de abstinencia. Esta técnica —administrar un opiáceo durante un tiempo prolongado y luego bloquear sus efectos mediante un antagonista— se denomina **abstinencia precipitada por antagonista**. Los investigadores encontraron que la región más sensible era el *locus coeruleus*, seguido por la sustancia gris periacueductal. La inyección de naloxona en la amígdala produjo un leve síndrome de abstinencia. Utilizando una técnica similar (infundir primero morfina en varias regiones del cerebro y desencadenar después la abstinencia administrando a los animales una inyección intraperitoneal de naloxona), Bozarth (1994) confirmó la función del *locus coeruleus* y de la sustancia gris periacueductal en la producción de los síntomas de abstinencia.

Estos estudios sugieren que los receptores opioideos del *locus coeruleus* y de la sustancia gris periacueductal intervienen en los síntomas de abstinencia. Una sola dosis de un opiáceo disminuye la frecuencia de descarga de estas neuronas, pero, si la droga se administra crónicamente, la frecuencia de descarga recobra los niveles normales. Luego si se administra un antagonista opioideo (para provocar síntomas de abstinencia), la frecuencia de descarga de estas neuronas aumenta marcadamente, lo cual aumenta la liberación de noradrenalina en las regiones que reciben proyecciones de este núcleo (Koob 1996; Nestler 1996). Además, las lesiones del *locus coeruleus* reducen la gravedad de los síntomas de abstinencia inducidos por el antagonista (Maldonado y Koob, 1993). En un estudio con microdiálisis realizado por Aghajanian, Kogan y Moghaddam (1994), se encontró que la abstinencia provocada por antagonista causaba un aumento del nivel de glutamato, el neurotransmisor excitador más importante, en el *locus coeruleus*.

Drogas estimulantes: cocaína y anfetamina

La cocaína y la anfetamina tienen efectos comportamentales similares, ya que ambas actúan como potentes agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, sus lugares de

abstinencia precipitada por antagonista Síndrome de abstinencia repentina que, tras la administración a largo plazo de una droga, se produce por el cese de su ingesta y la administración de un fármaco antagonista.

booksmedicos.org

acción son distintos. La cocaína se liga y desactiva las proteínas del transportador de dopamina, bloqueando así la recaptación de dopamina tras ser liberada por las terminales nerviosas. La anfetamina también inhibe la recaptación de dopamina, pero su efecto más importante es estimular directamente la liberación de dopamina desde las terminales nerviosas. La *metanfetamina* tiene una estructura química similar a la de la anfetamina, pero es mucho menos potente. La cocaína en forma de base libre *(crack)*, una forma particularmente potente de la droga, se fuma y así penetra en el riego sanguíneo de los pulmones y llega al cerebro rápidamente. Debido a que sus efectos son tan potentes y tan rápidos, es probablemente el reforzador más eficaz de todas las drogas disponibles.

Cuando las personas toman cocaína se tornan eufóricas, activas y locuaces. Dicen que se sienten enérgicas y en alerta. Algunas de ellas se hacen adictas a la droga, y obtenerla se convierte en una obsesión a la cual dedican cada vez más tiempo y dinero. Los animales de laboratorio, que aprenden rápidamente a administrarse cocaína por vía intravenosa, también presentan una conducta de excitación y una intensa actividad de exploración. Tras recibir la droga 1 o 2 días, las ratas comienzan a tener movimientos estereotipados, como acicalamiento, balanceo de la cabeza y locomoción incesante (Geary, 1987). Si una rata o un mono pueden acceder continuamente a una palanca que les permite administrarse cocaína, a menudo se inyectan tanta que mueren. De hecho, Bozarth y Wise (1985) encontraron que las ratas que se administraban cocaína tenían una probabilidad casi tres veces más alta de morir que las ratas que se administraban heroína. Como se ha visto, el sistema dopaminérgico mesolímbico juega un importante papel en todos los tipos de refuerzo, excepto quizás en el refuerzo mediado por receptores opioideos. Muchos estudios han demostrado que la inyección intravenosa de cocaína y anfetamina aumenta la concentración de dopamina en el NAC, medida con microdiálisis. Por ejemplo, la Figura 18.9 muestra datos obtenidos por Di Ciano y cols. (1995) en un estudio con ratas que aprendieron a presionar una palanca que suministraba inyecciones intravenosas de cocaína o de anfetamina. Las barras coloreadas en la base de los gráficos indican las respuestas de los animales y las líneas de los gráficos indican el nivel de dopamina en el NAC (véase la ***Figura 18.9***).

Uno de los efectos alarmantes de la cocaína y la anfetamina observado en personas que abusan con regularidad de estas drogas es un comportamiento psicótico: alucinaciones, delirios de persecución, cambios de estado de ánimo y conductas repetitivas. Estos síntomas se asemejan tanto a los de la esquizofrenia paranoide que incluso un profesional de la salud mental con experiencia no puede distinguirlos, a no ser que conozca el

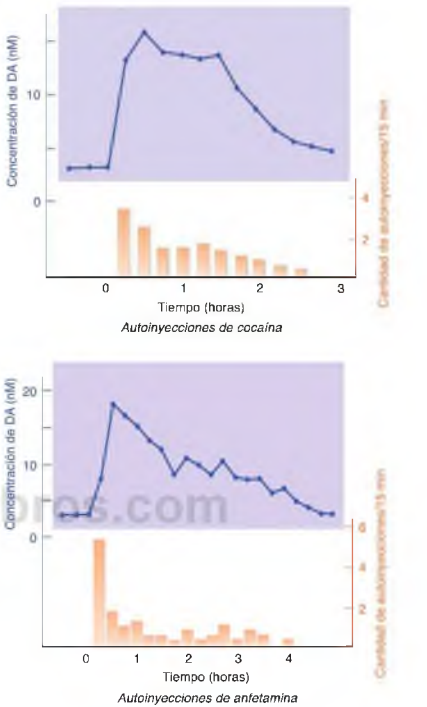


Figura 18.9 Liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*

Concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimada mediante microdiálisis, durante la autoadministración de cocaína o anfetamina por vía intravenosa en ratas.

(Basado en datos de Di Ciano y cols., 1995.)

historial de consumo de droga de la persona. Sin embargo, estos efectos parecen desaparecer una vez que se deja de tomar la droga. Como se explicó en el Capítulo 16, el hecho de que estos síntomas estén provocados por agonistas dopaminérgicos y disminuyan cuando se administran fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos sugiere que una de las causas de los síntomas positivos de la esquizofrenia es el exceso de actividad de las sinapsis dopaminérgicas.

booksmedicos.org

Algunos datos sugieren que el consumo de drogas estimulantes puede tener efectos adversos a largo plazo en el cerebro. Por ejemplo, un estudio con TEP de McCann y cols. (1998) descubrió que sujetos que previamente habían abusado de metanfetamina mostraban una disminución de la cantidad de transportadores de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen, pese a que se habían abstenido de tomar la droga durante unos 3 años. La disminución de la cantidad de transportadores de dopamina sugiere que la cantidad de terminales dopaminérgicos en estas regiones cerebrales está reducida. Como señalan los autores, estas personas podrían tener un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson a medida que envejecen (véase la ***Figura 18.10***). En estudios realizados con animales de laboratorio también se ha encontrado que la metanfetamina puede dañar los terminales de los axones serotoninérgicos y provocar la muerte por apoptosis en la corteza cerebral, el cuerpo estriado y el hipocampo (Cadet, Jayanthi y Deng, 2003).

Nicotina

La nicotina puede parecer algo blanda en comparación con los opiáceos, la cocaína y la anfetamina. De todas formas, es una droga adictiva y es responsable de más muertes que las llamadas drogas duras. La combinación de nicotina y otras sustancias en el humo del tabaco es cancerígena y conduce al cáncer de pulmón, boca, garganta y esófago. Cerca de la tercera parte de la población adulta mundial fuma, y el tabaquismo es una de las pocas causas de muerte que está aumentando en los países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud calcula que el 50 % de las personas que empiezan a fumar de adolescentes y continúan fumando toda la vida morirá por enfermedades relacionadas con el tabaquismo. Los investigadores han pronosticado que, en unos años, el tabaco será el problema de salud individual más importante en todo el mundo, con más de 6 millones de muertes al año (Mathers y Loncar, 2006). De hecho, el consumo de tabaco es la causa principal de fallecimiento evitable en los países desarrollados (Dani y Harris, 2005). Tan solo en EE. UU., la adicción al tabaco mata a más de 430.000 personas cada año (Chou y Narasimhan, 2005). En las mujeres embarazadas, fumar también tiene efectos negativos en la salud del feto, al parecer, peores que los de la cocaína (Slotkin, 1998). Lamentablemente, un 25 % de las mujeres embarazadas en EE. UU. expone su feto a la nicotina.

FIGURA 18.10 Transportadores de dopamina, adicción a la metanfetamina y enfermedad de Parkinson

Concentración de transportadores de dopamina en un sujeto de referencia, un sujeto antes adicto a la metanfetamina y un sujeto con enfermedad de Parkinson. La disminución de concentración de transportadores de dopamina indica pérdida de terminales dopaminérgicos.

(Tomado de McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., y cols. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18, 8417-8422. Reproducido con autorización.)

No debería desestimarse el potencial adictivo de la nicotina: muchas personas continúan fumando incluso cuando hacerlo causa serios problemas de salud. Por ejemplo, Sigmund Freud, cuya teoría del psicoanálisis enfatizaba la importancia de la introspección para cambiar la propia conducta, fue incapaz de dejar de fumar incluso después de que se le hubiera extirpado la mayor parte de la mandíbula debido a un cáncer causado por su hábito (Brecher, 1972). Sufrió intensos dolores y, como médico, se dio cuenta de que debería haber dejado de fumar. No lo hizo, y el cáncer finalmente le mató.

Aunque los ejecutivos de las compañías tabaqueras, y otras personas cuyo bienestar económico está ligado a la producción y venta de productos del tabaco, han argumentado que fumar es un «hábito» más que una «adicción», los datos sugieren que la conducta de quienes fuman habitualmente es la de los consumidores compulsivos de drogas. Revisando las publicaciones existentes, Stolerman y Jarvis (1995) describen que los fumadores tienden a fumar regularmente o a no hacerlo en absoluto: pocos pueden fumar solo un poco. Por término medio, los hombres fuman 17 cigarrillos al día, mientras que las mujeres fuman 14 cigarrillos: 19 de cada 20 fumadores fuman a diario, y solo 60 de 3.500 fumadores consultados fuman menos de cinco cigarrillos por día. El 40 % de las personas continúa fumando después de una laringectomía (que usualmente se realiza para tratar el cáncer de garganta). De hecho, los médicos han comunicado que los pacientes con un tubo insertado en la tráquea que les permite respirar a veces llegan a colocar un cigarrillo en la apertura del tubo e intentan fumar (Hyman y Malenka, 2001). Más del 50 % de quienes sobreviven a un infarto de miocardio continúan fumando y alrededor del 50 % por ciento de las personas siguen fumando después de una intervención quirúrgica por cáncer de pulmón. De los que intentan dejar de fumar inscribiéndose en un programa especial, el 20 % puede abstenerse por 1 año. El resultado es más

booksmedicos.org

bajo en quienes lo intentan dejar por sí mismos: un tercio puede dejarlo por 1 día, un cuarto por 1 semana, pero solo el 4 % puede abstenerse por 6 meses. Es difícil conciliar estas cifras con la afirmación de que fumar es meramente un «hábito» que se sigue por el placer que produce.

La nuestra no es la única especie dispuesta a autoadministrarse nicotina: también lo hacen los animales de laboratorio (Donny y cols, 1995). La nicotina estimula los receptores de acetilcolina, claro está. También aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, que contiene estos receptores (Mereu y cols., 1987) y hace que se libere dopamina en el NAC (Damsma, Day y Fibiger, 1989). La Figura 18.11 muestra los efectos de dos inyecciones, de nicotina o de una solución salina, sobre el nivel extracelular de dopamina del NAC, medido por microdiálisis (véase la ***Figura 18.11***).

La inyección de un agonista nicotínico directamente en el área tegmental ventral (ATV) refuerza la preferencia de lugar condicionada (Museo y Wise, 1994). A la inversa, la inyección de un antagonista nicotínico en el ATV bloquea la capacidad de la nicotina de provocar la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* y reduce el efecto reforzador de una inyección intravenosa de nicotina (Corrigall, Coen, y Adamson, 1994; Gotti y cols., 2010). Pero, aunque existen receptores nicotínicos tanto en el ATV como en el NAC (Swanson y cols., 1987), Corrigall y sus colaboradores encontraron que la inyección de un antagonista nicotínico en el NAC no influía en el refuerzo. Corroborando estos hallazgos, Nisell, Nomikos y Svensson (1994) hallaron que la infusión

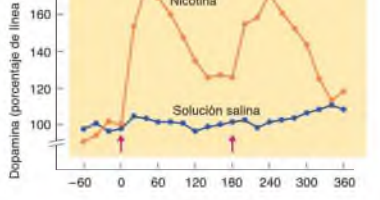


FIGURA 18.11 Nicotina y liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimados mediante microdiálisis, en respuesta a inyecciones de nicotina o de una solución salina. Las flechas indican el momento de la inyección.

(Basado en datos de Damsma y cols., 1989.)

de un antagonista nicotínico en el ATV impedía que una inyección intravenosa de nicotina desencadenara la liberación de dopamina en el NAC. La inyección del antagonista en el NAC no tiene este efecto. Así pues, el efecto reforzador de la nicotina parece deberse a la activación de los receptores nicotínicos en el área tegmental ventral.

Algunos estudios han demostrado que los cannabinoides endógenos participan en los efectos reforzadores de la nicotina. El *rimonabant*, una sustancia que bloquea los receptores cannabinoides CB1, reduce en ratas la autoadministración de nicotina y la conducta de búsqueda de nicotina (Cohen, Kodas y Griebel, 2005), al parecer reduciendo la liberación de dopamina en el NAC (De Vries y Schoffelmeer, 2005). El rimonabant disminuye los efectos reforzadores de la nicotina bloqueando los receptores CB1. Como vimos en el Capítulo 12, el rimonabant se utilizó como tratamiento antiobesidad durante muy poco tiempo, pero los efectos secundarios adversos forzaron su retirada del mercado. Los estudios clínicos han descubierto que el rimonabant parece ayudar a prevenir recaídas en personas que intentan dejar de fumar, aunque tampoco está aprobado para esta indicación. No obstante, los efectos del fármaco en personas y animales de laboratorio indican que la liberación de endocannabinoides encefálicos aumenta el ansia por la nicotina, al igual que el deseo intenso de consumir comida.

El receptor colinérgico (ACh) nicotínico presenta tres estados. Cuando una terminal nerviosa colinérgica libera una descarga de ACh, los receptores se abren brevemente, permitiendo la entrada de calcio. (La mayoría de los receptores nicotínicos funciona como heterorreceptores en las terminales nerviosas que liberan otro neurotransmisor. La entrada de calcio estimula la liberación de ese neurotransmisor.) En pocos milisegundos, la enzima acetilcolinesterasa (AChE) ha eliminado la acetilcolina, y los receptores, o bien se cierran de nuevo, o bien pasan a un estado de desensibilización durante el cual se ligan con la ACh, pero no reaccionan a ella. Normalmente, pocos receptores nicotínicos se encuentran en dicho estado. Sin embargo, cuando una persona fuma, el nivel de nicotina en el cerebro aumenta lentamente y permanece estable durante un periodo prolongado, ya que la nicotina, al contrario que la ACh, no es eliminada por la AChE. Al principio, los receptores nicotínicos se activan, pero los niveles bajos constantes de la droga llevan a muchos receptores nicotínicos al estado de desensibilización. Por lo tanto, la nicotina ejerce un doble efecto sobre los receptores nicotínicos: activación y luego desensibilización. Además, probablemente en respuesta a esta última, la cantidad de receptores nicotínicos aumenta (Dani y De Biasi, 2001).

La mayoría de los fumadores cuentan que su primer cigarro de la mañana les proporciona el mayor placer,

booksmedicos.org

supuestamente porque el periodo nocturno de abstinencia ha permitido que muchos de sus receptores nicotínicos se cierren y vuelvan a sensibilizarse. La primera dosis de nicotina al despertarse por la mañana activa estos receptores y tiene un efecto reforzador. Después de esto, una gran proporción de receptores nicotínicos del fumador se desensibilizan otra vez. En consecuencia, la mayoría de los fumadores dice que fuman menos por placer que por relajarse y aliviar el desasosiego y el ansia que sienten. Si se deja de fumar durante unas cuantas semanas, la cantidad de receptores nicotínicos del cerebro vuelve a ser la normal. Sin embargo, como indica el alto índice de recaída, el ansia continúa, lo que significa que han debido producirse otros cambios en el cerebro.

Dejar de fumar tras un consumo prolongado de tabaco produce síntomas de abstinencia, que incluyen ansiedad, inquietud, insomnio y dificultades de concentración (Hughes y cols., 1989). Al igual que los síntomas de abstinencia de otras drogas, estos síntomas pueden aumentar la probabilidad de recaída, pero no explican por qué las personas llegan a hacerse adictas a la droga.

El paciente N. [es un hombre de 38 años que] comenzó a fumar a los 14 años de edad. Cuando tuvo su primera apoplejía, fumaba diariamente más de 40 cigarrillos sin filtro y le gustaba mucho hacerlo... Solía tener frecuentes deseos de fumar, especialmente al despertarse, después de las comidas cuando bebía café o alcohol y cuando se encontraba con otras personas que estaban fumando. En ocasiones le costaba no fumar en situaciones en las que era inapropiado, por ejemplo, en el trabajo o cuando estaba enfermo y en cama. Antes de sufrir la apoplejía era consciente de los riesgos para la salud que implica el fumar, pero no le preocupaba demasiado, nunca había intentado dejar de fumar ni había tenido intención de hacerlo. N. fumó su último cigarrillo en la tarde anterior a la apoplejía. Cuando se le preguntó sobre sus motivos para dejar de fumar, simplemente dijo: «Olvidé que era fumador». Al pedirle que se explicara, dijo que no había olvidado el hecho de que era un fumador, sino que más bien «mi cuerpo olvidó el deseo de fumar». No sintió ganas de fumar durante su estancia en el hospital, aunque tuvo la oportunidad de salir al exterior a hacerlo. Su esposa estaba sorprendida por el hecho de que no quisiera fumar en el hospital, dado el grado de su anterior adicción. N. recordaba cómo su compañero de habitación sufría con frecuencia a fumar fuera y que le disgustaba tanto su olor cuando regresaba que pidió que le cambiaran de habitación. Dijo espontáneamente que fumar en sus sueños, lo cual solía ser agradable antes de la apoplejía, ahora le resultaba desagradable. N. decía que, aunque por último había empezado a creer que su apoplejía de alguna manera había sido provocada por el tabaco, haberla sufrido no era la razón por la que había dejado de fumar. De hecho, no recordaba haber hecho ningún esfuerzo para dejar de fumar. En vez de ello, le parecía que había perdido espontáneamente todo interés por el tabaco. Cuando se le preguntó si su apoplejía podría haber destruido alguna parte de su cerebro... que le hacía desear fumar, reconoció que era probable que así hubiera sido (Naqvi y cols., 2007, p. 534).

Según el informe de Naqvi y cols. (2007), el señor N. sufrió una apoplejía que le dañó el lóbulo de la ínsula. De hecho, varios otros pacientes con lesión en la ínsula tenían la misma experiencia. Naqvi y sus colaboradores registraron a 19 fumadores de cigarrillos con lesión en la ínsula y a 50 fumadores con daño cerebral que no afectaba a esta región. De los 19 pacientes que tenían lesionada la ínsula, 12 «dejaron de fumar con facilidad, inmediatamente, sin recaídas y sin seguir teniendo deseo de fumar» (Naqvi y cols. 2007, p. 531). Un paciente con lesión de la ínsula dejó de fumar, pero dijo que aún sentía necesidad de hacerlo. En la Figura 18.12 se presentan imágenes generadas mediante ordenador de las lesiones cerebrales en las que se observó una relación estadísticamente significativa con el cese del tabaquismo. Como se puede ver, fue en la ínsula, que está resaltada en color rojo, donde se encontró la mayor asociación con dejar de fumar (véase la ***Figura 18.12***).

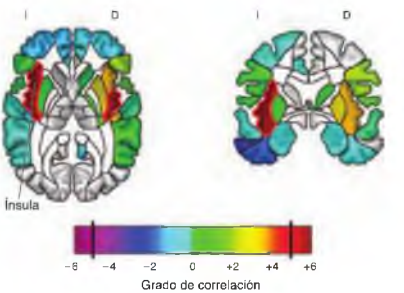


FIGURA 18.12 Lesión de la amígdala y dejar de fumar
Regiones del cerebro (en rojo) cuya lesión se relacionó más estrechamente con dejar de fumar.
(Tomado de Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., and Bechara, A. *Science*, 2007, 315, 531-534. Reproducido con autorización.)

booksmedicos.org

Otros estudios han corroborado el trabajo de Naqvi y sus colaboradores (Hefzy, Silver y Silver, 2011). Además, Forget y cols. (2010) describieron que, en ratas, la inyección de un fármaco inhibidor en la ínsula reduce los efectos reforzadores de la nicotina (véase la ***Figura 18.13***). Mencioné previamente que Zhang y cols. (2011) encontraron una reducción de la sustancia gris en la corteza frontal de fumadores que podría ser responsable, al menos en parte, de la dificultad que tienen estas personas para abandonar el hábito. Estos investigadores también descubrieron que la ínsula era *más grande* en los fumadores, lo que resulta congruente con la presunta función de esta zona en la adicción a la nicotina.

Uno de los obstáculos para dejar de fumar es el hecho de que a menudo se come excesivamente y el peso aumenta. Como mencioné en otro apartado del capítulo y en el Capítulo 12, la liberación de MCH y orexina encefálicas estimula la ingesta de comida y una reducción de la tasa metabólica. Jo, Wiedl y Rolc (2005) describieron que la nicotina inhibe las neuronas de MCH, suprimiendo así el apetito. Cuando las personas intentan dejar de fumar, a menudo les desalienta el hecho de que la ausencia de nicotina en sus encéfalos libera la inhibición de estas neuronas de MCH, aumentando el apetito. La nicotina también estimula la liberación de orexina, que, como vimos en una sección anterior,

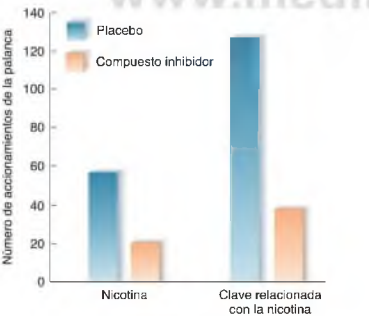


FIGURA 18.13 Efecto de la inactivación de la ínsula sobre la reinstauración de conductas de búsqueda de droga en ratas

Se entrenó a las ratas a realizar una actividad a cambio de inyecciones de nicotina, y a continuación se procedió a la extinción de la conducta. El gráfico muestra que la inactivación de la ínsula reducía sustancialmente la conducta de búsqueda de droga provocada por la nicotina o por claves asociadas previamente a la nicotina.

(Basado en datos de Forget y cols., 2010.)

participa en la conducta de búsqueda de droga (Huang, Xu y van den Pol, 2011). La orexina se libera en muchas partes del encéfalo, pero una región, la ínsula, podría ser especialmente importante en el tabaquismo. Hollander y cols. (2008) encontraron que la perfusión de un compuesto que bloquea receptores de orexina en la ínsula reduce la respuesta de las ratas destinada a conseguir inyecciones de nicotina.

Los investigadores han descubierto una vía encefálica que *inhibe* los efectos reforzadores de la nicotina. Las neuronas de la *habénula medial,* región del mesencéfalo, contienen un tipo especial de receptor colinérgico nicotínico que incluye una subunidad $\alpha 5$. Las neuronas que expresan estos receptores envían sus axones al *núcleo interpeduncular,* situado en la línea media del mesencéfalo, caudal a la habénula medial. Esta vía parece ser parte de un sistema que inhibe los efectos reforzadores de la nicotina. Fowler y cols. (2011) prepararon una mutación dirigida del gen responsable de la síntesis de receptores colinérgicos $\alpha 5$ en la habénula medial de ratones. Encontraron que la supresión de este gen aumentaba la autoadministración de nicotina en dosis altas. También descubrieron que la técnica reducía la capacidad de la nicotina de activar el núcleo interpeduncular, y que la interrupción de la actividad de este núcleo aumentaba la autoadministración de nicotina. Parece ser que el circuito habénula medial-núcleo interpeduncular protege a los animales (y presumiblemente también a nuestra especie) del consumo de grandes cantidades de nicotina. Un ratón normal aumentará su tasa de respuesta cuando la cantidad de nicotina de cada inyección se incrementa, pero solo hasta cierto punto. En último término, las inyecciones de dosis mayores suprimirán la tasa de respuesta del animal, de modo que no reciba demasiada nicotina. Pero, si se inactivan los receptores colinérgicos $\alpha 5$ en la habénula, no se produce este efecto inhibidor (véase la ***Figura 18.14***).

Alcohol

El alcohol tiene un enorme coste social. Un gran porcentaje de muertes y traumatismos causados por accidentes de automóvil se relaciona con el consumo del alcohol, y el alcohol contribuye a la violencia y la agresión. Los alcohólicos crónicos a menudo pierden su trabajo, su hogar y su familia, y muchos mueren por cirrosis hepática, exposición a la intemperie o enfermedades causadas por las malas condiciones de vida y maltrato de su cuerpo. Como se mencionó en el Capítulo 15, las mujeres que beben durante el embarazo corren el riesgo de dar a luz niños con el síndrome alcohólico fetal, el cual incluye malformaciones de la cabeza y el cerebro, acompañadas de retraso mental. De hecho, el consumo de alcohol por mujeres embarazadas es una de las principales causas de retraso mental en el mundo occidental

booksmedicos.org

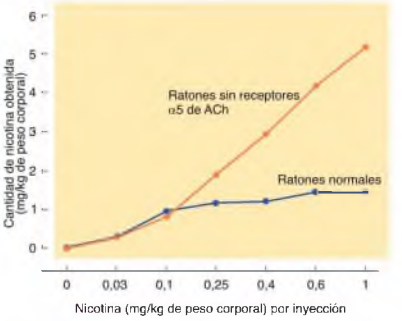


FIGURA 18.14 Efecto de la supresión del gen del receptor colinérgico $\alpha 5$ en ratones

El gráfico muestra que los ratones con una mutación dirigida de los receptores colinérgicos $\alpha 5$ en la habénula medial se autoadministran dosis progresivamente mayores de nicotina, mientras que los ratones normales limitan el consumo.

(Basado en datos de Fowler y cols., 2011.)

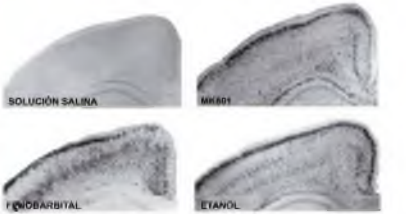


FIGURA 18.15 Exposición temprana al alcohol y apoptosis

Microfotografías de secciones del cerebro de rata que muestran neuronas en degeneración (puntos negros). La exposición al alcohol durante el periodo de rápido desarrollo del cerebro causa muerte celular, al inducir apoptosis. Estos efectos están mediados por la acción del alcohol como antagonista NMDA y agonista del $GABA_A$. El MK801, un antagonista NMDA, y el fenobarbital, un agonista $GABA_A$, también inducen apoptosis.

(Tomado de Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., y cols. *Science*, 2000, 287, 1056-1060. Reproducido con autorización.)

hoy en día. Por lo tanto, conocer los efectos fisiológicos y comportamentales de esta droga es una cuestión importante.

El alcohol ejerce los efectos más graves sobre el desarrollo fetal durante el periodo de crecimiento acelerado del cerebro, el cual tiene lugar en el último trimestre de embarazo y en los primeros años después del nacimiento. Ikonomidou y cols. (2000) encontraron que la exposición del cerebro inmaduro de rata al alcohol desencadenaba una extensa apoptosis. Los investigadores expusieron al alcohol a ratas inmaduras en diferentes momentos del periodo del desarrollo cerebral, encontrando que distintas regiones eran vulnerables a los efectos del alcohol en periodos diferentes. El alcohol tiene dos lugares principales de acción: funciona como agonista indirecto de los receptores $GABA_A$ y como antagonista indirecto de los receptores NMDA. Al parecer, ambas acciones desencadenan la apoptosis. Ikonomidou y sus colaboradores encontraron que la administración de un agonista $GABA_A$ (fenobarbital, un barbitúrico) o de un antagonista NMDA (MK801) causaba daño cerebral a ratas de 7 días de edad por apoptosis (véase la ***Figura 18.15***).

En bajas dosis, el alcohol produce un grado de euforia moderado y tiene un efecto *ansiolítico* —es decir, reduce el desasosiego que ocasiona la ansiedad—. En dosis más elevadas, provoca falta de coordinación motora y sedación. En estudios con animales de laboratorio, los efectos ansiolíticos se manifiestan como un escape de los efectos de castigo de los estímulos aversivos. Por ejemplo, si un animal recibe una descarga eléctrica siempre que da una respuesta determinada (p. ej., una por la que obtiene agua o comida), dejará de hacerlo. Sin embargo, si se le suministra algo de alcohol, comenzará de nuevo a responder (Koob y cols. 1984). Este fenómeno explica por qué cuando se ha bebido demasiado se suelen hacer cosas que normalmente no se harían: el alcohol suprime el efecto inhibidor que el control social ejerce sobre su conducta.

El alcohol produce refuerzo tanto positivo como negativo. El refuerzo positivo se manifiesta como una euforia moderada. Como se vio anteriormente, el refuerzo *negativo* está causado por el cese de un estímulo aversivo. Si una persona se siente ansiosa e inquieta, un fármaco ansiolítico que alivia esa molestia proporciona, cuando menos, un escape temporal de la situación desagradable.

El refuerzo negativo que aporta el efecto ansiolítico del alcohol probablemente no es suficiente para explicar el potencial adictivo de la droga. Otras drogas, como las benzodiacepinas (tranquilizantes como el diacepam [Valium]), son ansiolíticos incluso más potentes que el alcohol, pero no se abusa de ellas tan frecuentemente. Probablemente sea la combinación específica de los efectos estimulantes y ansiolíticos —del refuerzo positivo y el negativo— lo que hace que a algunas personas les resulte tan difícil resistirse al alcohol.

El alcohol, al igual que otras drogas adictivas, aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y la liberación de dopamina en

booksmedicos.org

el NAC, estimada mediante microdiálisis (Gessa y cols., 1985; Imperato y Di Chiara, 1986). La liberación de dopamina, al parecer, se relaciona con el refuerzo positivo que puede producir el alcohol. Una inyección de un antagonista dopaminérgico directamente en el NAC disminuye el consumo de alcohol en ratas (Samson y cols., 1993), como lo hace la inyección en el área tegmental ventral de un fármaco que disminuya la actividad de sus neuronas dopaminérgicas (Hogde y cols., 1993). En un estudio doble ciego, Enggasser y Wit (2001) encontraron que el haloperidol, un fármaco utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia que bloquea los receptores DA, disminuía la cantidad de alcohol que sujetos no alcohólicos bebían después. Posiblemente la droga reduzca los efectos reforzadores del alcohol. Además, los sujetos que habitualmente se sentían estimulados y eufóricos tras haber tomado una copa dijeron sentir menos estos efectos después de tomar haloperidol.

Como se acaba de exponer, el alcohol tiene dos lugares de acción primordiales en el sistema nervioso central, funcionando como antagonista indirecto en los receptores NMDA y como agonista indirecto en los receptores $GABA_A$ (Chandler, Harris y Crews, 1998). Es decir, el alcohol refuerza la acción del GABA en los receptores $GABA_A$ e interfiere la transmisión de glutamato en los receptores NMDA.

Como se estudió en el Capítulo 13, los receptores NMDA intervienen en la potenciación a largo plazo, fenómeno que juega un papel importante en el aprendizaje. Por lo tanto, no es de extrañar que el alcohol, el cual antagoniza la acción del glutamato en los receptores NMDA, altere la potenciación a largo plazo e interfiera en los campos receptores de las células de lugar hipocámpicas (Givens y McMahon, 1995; Mathews, Simson y Best, 1996). Posiblemente este efecto explique, al menos en parte, los efectos nocivos del alcohol sobre la memoria y otras funciones cognitivas.

El cese del consumo prolongado de alcohol (así como de heroína, cocaína, anfetamina y nicotina) disminuye la actividad de neuronas mesolímbicas y su liberación de dopamina en el NAC (Diana y cols., 1993). Si luego se administra un antagonista indirecto de los receptores NMDA, se restaura la secreción de dopamina en el NAC. Los datos sugieren que los acontecimientos suceden de este modo: algunos de los efectos agudos de una única dosis de alcohol se deben al efecto antagonista de la droga en los receptores NMDA. La supresión a largo plazo de los receptores NMDA causa una «regulación al alza» —un aumento compensador de la sensibilidad de los receptores—. Luego, cuando cesa súbitamente el consumo de alcohol, la elevada actividad de los receptores NMDA inhibe la actividad de las neuronas del área tegmental ventral y la liberación de dopamina en el NAC.

Aunque los efectos de abstinencia de heroína se han exagerado, los producidos por la abstinencia de barbitúricos o alcohol son graves e incluso pueden ser letales. El aumento de sensibilidad de los receptores NMDA cuando se produce el efecto de rebote de los efectos de supresión del alcohol puede desencadenar crisis y convulsiones. Las convulsiones que ocasiona la abstinencia de alcohol se consideran una emergencia médica y habitualmente se tratan con benzodiacepinas. Corroborando la causa de estas reacciones, Liljequist (1991) encontró que las crisis causadas por abstinencia de alcohol se podían prevenir administrando a los ratones un fármaco que bloquea los receptores NMDA.

El segundo lugar de acción del alcohol es el receptor $GABA_A$. El alcohol se liga a uno de los muchos de los lugares de unión de este receptor y aumenta la eficacia del GABA para abrir los canales de cloro y producir potenciales inhibidores postsinápticos. Proctor y cols. (1992) registraron la actividad de neuronas individuales de la corteza cerebral de secciones de cerebro de rata, y encontraron que el alcohol aumentaba significativamente la respuesta postsináptica producida por la acción del GABA en el receptor $GABA_A$. Como vimos en el Capítulo 4, el efecto ansiolítico de los tranquilizantes benzodiacepínicos se debe a su acción como agonistas indirectos del receptor $GABA_A$. Ya que el alcohol tiene, asimismo, este efecto, se puede asumir que el efecto ansiolítico del alcohol es el resultado de esta acción de la droga.

Parece ser que el efecto sedante del alcohol se ejerce también a nivel del receptor $GABA_A$. Suzdak y cols. (1986) descubrieron una sustancia (Ro15-4513) que neutraliza la intoxicación por alcohol, bloqueando el lugar de unión del alcohol en este receptor. En la Figura 18.16 pueden verse dos ratas que recibieron inyecciones de una cantidad suficiente de alcohol como para desvanecerse. La que mira de frente también recibió una inyección del antagonista de alcohol y parece completamente sobria (véase la ***Figura 18.16***).

FIGURA 18.16 Efectos del Ro15-4513, un antagonista del alcohol

A ambas ratas se les administró una inyección de alcohol, pero a la que mira de frente también se le inyectó un antagonista del alcohol.

(Fotografía por cortesía de Steven M. Paul, National Institute of Mental Health, Bethesda, Md.)

booksmedicos.org

No es probable que esta asombrosa sustancia se comercialice pronto, si es que alguna vez se hace. Aunque los efectos comportamentales del alcohol están mediados por su acción sobre receptores $GABA_A$ y receptores NMDA, las dosis altas de alcohol tienen otros efectos, potencialmente letales, en todas las células del cuerpo, incluyendo la desestabilización de las membranas celulares. Así pues, las personas que tomen algo del antagonista del alcohol podrían entonces beber hasta morir sin embriagarse. Naturalmente, las compañías farmacéuticas temen la responsabilidad derivada de tales sucesos.

Antes se mencionó que los receptores opioideos, al parecer, están implicados en los mecanismos de refuerzo que no involucran directamente a las neuronas dopaminérgicas. Los efectos reforzadores del alcohol se deben, al menos en parte, a su capacidad de desencadenar la liberación de opioides endógenos. Varios estudios han demostrado que bloqueadores de los receptores opioideos, como la naloxona o la naltrexona, bloquean los efectos reforzadores del alcohol en diversas especies, entre ellas ratas, monos y seres humanos (Altschuler, Philips y Feinhandler, 1980; Davidson, Swift y Fitz, 1996; Reid, 1996). Además, los opioides endógenos pueden jugar un papel en el ansia en pacientes con alcoholismo en estado de abstinencia. Heinz y cols. (2005) encontraron que un periodo de abstinencia de 1 a 3 semanas aumentaba la cantidad de receptores opioideos μ en el NAC. Cuanto mayor era la cantidad de receptores, más intensa era el ansia. Posiblemente, el aumento de receptores μ aumentaba el efecto de los opioides endógenos en el cerebro y actuaba como un factor que contribuía al ansia de alcohol (véase la ***Figura 18.17***). Ya que la naltrexona se ha convertido en un complemento farmacológico útil para tratar el alcoholismo, este tema se discutirá más tarde en el último apartado del presente capítulo.

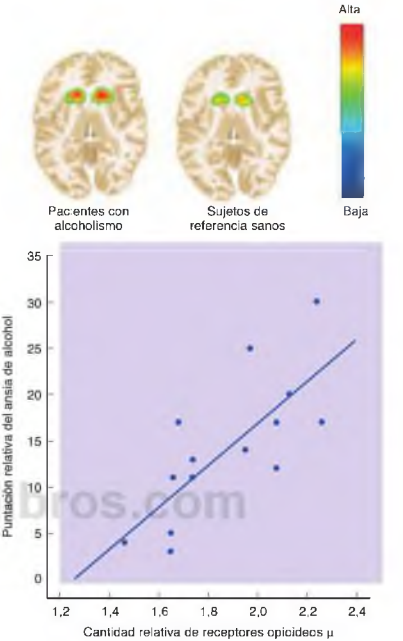


FIGURA 18.17 Ansia de alcohol y receptores opioideos μ

Los gráficos de los resultados de las imágenes de TEP muestran la existencia de receptores opioideos μ en el cuerpo estriado dorsal de pacientes alcohólicos desintoxicados y sujetos de referencia sanos. El gráfico representa la puntuación relativa de ansia de alcohol en función de la cantidad relativa de receptores opioideos μ. (Basado en datos de Heinz y cols., 2005.)

Cannabis

Otra droga que las personas se administran a sí mismas con regularidad —casi exclusivamente fumándola— es el THC (tetrahidrocannabinol), el principio activo de la marihuana. Como recordará del Capítulo 4, el lugar de acción del receptor endógeno cannabinoide en el cerebro es el receptor CB1. Los ligandos endógenos para el receptor CB1, anandamida y 2-AG, son lípidos. La administración de una sustancia que bloquea los receptores CB1 elimina el «subidón» que produce fumar marihuana (Huestis y cols., 2001).

Por cierto, Di Tomaso, Beltramo y Piomelli (1996) descubrieron que el chocolate contiene tres sustancias químicas similares a la anandamida, aunque aún no se sabe si estas sustancias químicas se relacionan con la fuerte tentación que tiene el chocolate para muchas personas. (Suponemos que este es el lugar para una broma sobre los adictos al chocolate.)

El THC, al igual que otras drogas con potencial adictivo, tiene un efecto estimulante en las neuronas dopaminérgicas. Chen y cols. (1990) inyectaron a ratas dosis bajas de THC y midieron mediante microdiálisis la liberación de dopamina en el NAC. Encontraron que, con toda certeza, las inyecciones causaban liberación de dopamina (véase la ***Figura 18.18***). Chen y cols. (1993) hallaron que inyecciones locales de pequeñas cantidades de THC en el área tegmental ventral no influían en

booksmedicos.org

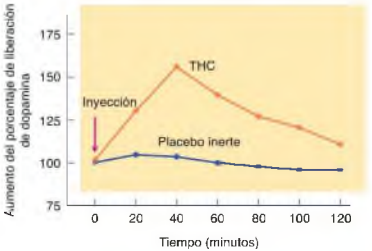


FIGURA 18.18 THC y secreción de dopamina en el núcleo *accumbens*

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medidos por microdiálisis, en respuesta a inyecciones de THC o un placebo inerte.

(Basado en datos de Chen y cols., 1990.)

la liberación de dopamina en el NAC. Sin embargo, la inyección de THC en el NAC sí *causó* liberación de dopamina en ese núcleo. La droga, por lo tanto, parece ejercer su acción directamente sobre las terminales nerviosas dopaminérgicas —presumiblemente, en los heterorreceptores presinápticos, donde aumenta la liberación de dopamina—.

Una serie de animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas y monos, llegan a administrarse sustancias que estimulan los receptores CB1, incluido el THC (Maldonado y Rodríguez de Fonseca, 2002). Una mutación dirigida que bloquea la producción de receptores CB1 suprime el efecto reforzador no solo de los cannabinoides, sino también de la morfina y la heroína (Cossu y cols., 2001). Esta mutación también disminuye los efectos reforzadores del alcohol y la adquisición de la autoadministración de cocaína (Houchi y cols. 2005; Soria y cols. 2005). Además, como vimos en el apartado anterior, el rimonabant, un fármaco que bloquea los receptores CB1, disminuye los efectos reforzadores de la nicotina.

El componente reforzador principal de la marihuana, el THC, es una de las cerca de 70 sustancias químicas producidas exclusivamente por la planta del cannabis. Otro compuesto, el *cannabidiol (CBD)*, produce efectos completamente distintos. Al contrario que el THC, que causa ansiedad y conductas psicóticas en dosis altas, el CBD tiene efectos ansiolíticos y antipsicóticos. El THC es un agonista parcial de los receptores cannabinoides, mientras que el CBD es un antagonista. También a diferencia del THC, el CBD no produce efectos psicótropos: no es reforzador, ni induce «subidones». En los últimos años, las concentraciones de THC en la marihuana han aumentado enormemente, mientras que las de CBD han disminuido. En la última década también se ha incrementado el número de personas que solicitan tratamiento para la dependencia del cannabis (Morgan y cols., 2010). Morgan y sus colaboradores reclutaron a 94 consumidores regulares de marihuana para un estudio sobre los efectos del THC y el CBD. Midieron la concentración de estas dos sustancias en una muestra de su marihuana y otra de su orina. Descubrieron que las personas que fumaban habitualmente marihuana con concentraciones bajas de CBD y altas de THC prestaban más atención a las fotografías de estímulos asociados al cannabis, y dijeron que les gustaban más que aquellas cuya marihuana habitual contenía mayores concentraciones de CBD. Ambos grupos dieron puntuaciones altas a fotografías de comida, de modo que el CBD no tenía efectos sobre el interés por la comida (véase la ***Figura 18.19***). Un estudio de Ren y cols. (2009) encontró que la inyección de CBD reducía la conducta de búsqueda de heroína en ratas, incluso hasta 2 semanas después, lo que indica que los efectos de esta sustancia no se limitan a la marihuana. El CBD no afectaba al consumo de heroína de los animales, pero sí reducía el efecto reforzador de aquellos estímulos asociados previamente con la heroína.

Como vimos en el Capítulo 4, en el hipocampo hay una alta concentración de receptores de THC. Se sabe que la marihuana afecta a la memoria: en concreto, afecta a la capacidad de seguir el discurrir de un determinado asunto, con frecuencia se pierde el hilo de una conversación si hay una distracción momentánea. Los datos indican que la droga produce este efecto al alterar las funciones normales del hipocampo, el cual desempeña

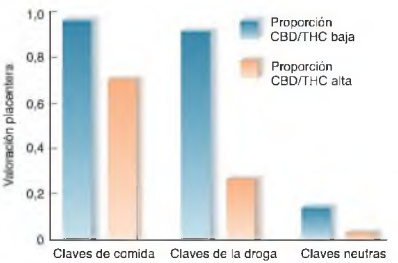


FIGURA 18.19 Efectos de proporciones variables de cannabidiol y THC en la marihuana

El gráfico muestra que fumar marihuana con concentraciones altas de CBD reduce la valoración placentera de fotografías asociadas con el consumo de marihuana fumada.

(Basado en datos de Morgan y cols., 2010.)

booksmedicos.org

un papel destacado en la memoria. Las células piramidales de la región CA1 del hipocampo liberan cannabinoides endógenos, los cuales proporcionan una señal retrógrada que inhibe a las neuronas gabaérgicas que normalmente las inhiben. De esta forma, la liberación de cannabinoides endógenos facilita la activación de las células piramidales CA1 y facilita la potenciación a largo plazo (Kunos y Batkai, 2001).

Se podría esperar que al facilitar la potenciación a largo plazo en el hipocampo se reforzaran sus funciones referentes a la memoria. Sin embargo, sucede lo contrario: Hampson y Deadwyler (2000) encontraron que los efectos de los cannabinoides en el rendimiento en tareas de memoria espacial eran similares a los producidos por lesiones hipocámpicas. Así pues, un exceso de activación de los receptores CB1 en el campo de CA1 parece interferir en el funcionamiento normal de la formación hipocámpica.

Dos estudios (Moore y cols. 2007; Murray y cols. 2007) informan de un hallazgo inquietante: el aumento de la incidencia de trastornos psicóticos como la esquizofrenia en los consumidores de marihuana, especialmente en quienes la consumen con frecuencia. Por supuesto, un estudio correlacional no puede probar la existencia de una relación causa-efecto. Es posible que los sujetos con mayor probabilidad de padecer síntomas psicóticos sean también los que tienen mayor probabilidad de ser consumidores de marihuana. Sin embargo, las correcciones estadísticas realizadas en estos estudios sugieren que no se puede descartar una relación causa-efecto entre consumo de marihuana y psicosis. Moore y cols. (2007) concluyen «que existen ahora suficientes pruebas para advertir a los jóvenes de que el consumo de marihuana podría aumentar el riesgo de padecer una enfermedad psicótica más adelante en la vida» (p. 319). El tema, realmente, merece más estudios.

RESUMEN INTERMEDIO

Drogas de consumo frecuente

Los opiáceos producen analgesia, hipotermia, sedación y refuerzo. Los receptores opioideos de la sustancia gris periacueductal son responsables de la analgesia; los del área preóptica, de la hipotermia; los de la formación reticular mesencefálica, de la sedación, y los del área tegmental ventral y el NAC, del refuerzo —al menos en parte—. Una mutación dirigida en ratones indica que los receptores μ intervienen en la analgesia, el refuerzo y los síntomas de abstinencia. La liberación de opioides endógenos puede jugar un papel en los efectos reforzadores de estímulos naturales, como el agua, e incluso de otras drogas adictivas, como el alcohol.

Los síntomas que produce la abstinencia precipitada por antagonistas opioideos pueden incucirse inyectando naloxona en la sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, lo cual implica a estas estructuras en dichos síntomas.

La cocaína inhibe la recaptación de dopamina a nivel de las terminales nerviosas, y la anfetamina hace que los transportadores de dopamina presentes en las terminales nerviosas funcionen a la inversa, liberando dopamina desde las terminales nerviosas. Además de producir un estado de alerta, activación y refuerzo positivo, la cocaína y la anfetamina pueden provocar síntomas psicóticos que recuerdan a los de la esquizofrenia paranoide. Los efectos reforzadores de la cocaína y la anfetamina están mediados por un aumento de dopamina en el NAC. El consumo crónico de metanfetamina se asocia con una cantidad reducida de axones y terminales dopaminérgicos en el cuerpo estriado (como indica la disminución de la cantidad de transportadores de dopamina que se encuentran allí).

Durante mucho tiempo no se ha reconocido que la nicotina es una potente droga adictiva (tanto para seres humanos como para animales de laboratorio), debido, principalmente, a que no causa intoxicación y a que la facilidad con que se pueden conseguir cigarrillos y otros productos de tabaco no hace necesario que los adictos se comprometan en actividades ilegales. Sin embargo, el ansia de nicotina tiene un alto poder de motivación. La nicotina estimula la liberación de neurotransmisores en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, y la inyección de nicotina en el área tegmental ventral tiene efectos reforzadores. Los receptores cannabinoides CB1 también participan en los efectos reforzadores de la nicotina. La nicotina del cigarro activa los receptores colinérgicos nicotínicos, pero también los desensibiliza, lo que provoca desagradables síntomas de abstinencia. La activación de los receptores nicotínicos en las terminales nerviosas presinápticas del área tegmental ventral produce, asimismo,

booksmedicos.org

potenciación a largo plazo. La lesión de la ínsula se relaciona con dejar de fumar, lo cual sugiere que esta región interviene en el mantenimiento de la adicción al tabaco. La supresión de su actividad mediante compuestos inhibidores reduce el consumo de nicotina en animales de laboratorio. La estimulación mediante nicotina de la liberación de GABA en el hipotálamo lateral disminuye la actividad de las neuronas MCH y reduce la ingesta de alimentos, lo que explica por qué al dejar de fumar a menudo se gana peso. La perfusión de un antagonista de orexina en la ínsula suprime el consumo de nicotina. La actividad de un circuito que discurre entre la habénula medial y el núcleo interpeduncular tiene el mismo efecto, que depende de la presencia de neuronas con receptores colinérgicos α5 en la habénula.

La exposición al alcohol durante el periodo de rápido desarrollo cerebral tiene efectos devastadores y es una de las principales causas de retraso mental. Esta exposición origina pérdida neural debida a apoptosis. El alcohol y los barbitúricos tienen efectos similares. El alcohol ejerce efectos reforzadores positivos y, a través de su acción ansiolítica, tiene asimismo efectos de refuerzo negativo. Actúa como antagonista indirecto en los receptores NMDA y como agonista directo en los receptores $GABA_A$, y estimula la liberación de dopamina en el NAC. La abstinencia tras un consumo excesivo de alcohol prolongado puede producir convulsiones, efecto que parece deberse a una «regulación al alza» compensadora de los receptores NMDA. La liberación de opioides endógenos también desempeña un papel en los efectos reforzadores del alcohol: el aumento de cantidad de receptores opioideos μ durante la abstinencia de alcohol puede intensificar el ansia.

El principio activo de la marihuana, el THC, estimula los receptores cuyo ligando natural es la anandamida. El THC, al igual que otras drogas adictivas, estimula la liberación de dopamina en el NAC. La presencia de cannabidiol (CBD) en la marihuana tiene efectos protectores frente a la dependencia del cannabis. El receptor CB1 es responsable de los efectos fisiológicos y comportamentales del THC y los cannabinoides endógenos. Una mutación dirigida contra los receptores CB1 reduce los efectos reforzadores del alcohol, la cocaína y los opiáceos, así como los de los cannabinoides. El bloqueo de los receptores CB1 disminuye, asimismo, los efectos reforzadores de la nicotina. Los cannabinoides producen alteraciones de la memoria al actuar sobre las neuronas gabaérgicas inhibidoras del campo CA1 de la formación hipocámpica. Dos informes inquietantes indican que el consumo de marihuana se relaciona con la incidencia de la esquizofrenia.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

1. Aunque los ejecutivos de las compañías de tabaco solían insistir en que los cigarrillos no son adictivos y defendían que las personas fuman simplemente debido al placer que les proporciona hacerlo, las investigaciones indican que la nicotina es una potente droga adictiva. ¿Por qué cree el lector que llevó tanto tiempo reconocer este hecho?
2. En la mayoría de los países, el alcohol es legal y la marihuana no. En su opinión, ¿cuál es el motivo? ¿Qué criterios utilizaría para decidir si una droga recién descubierta debería ser legal o ilegal: el perjuicio para la salud, sus efectos sobre el desarrollo fetal, sus efectos sobre la conducta, la posibilidad de producir dependencia? Si usted aplicase estos criterios a diversas sustancias de consumo habitual, ¿cambiaría la condición legal de algunas de ellas?

Herencia y drogadicción

No todas las personas tienen la misma probabilidad de convertirse en adictas a una droga. Muchas se las ingenian para beber alcohol con moderación, e incluso muchos consumidores de drogas potentes, como la cocaína y la heroína, las utilizan con fines «lúdicos» sin llegar a depender de ellas. Los datos indican que tanto los factores genéticos como los ambientales influyen en determinar la probabilidad de que una persona consuma drogas y convertirse en adicto. Además, existen tanto factores generales (probabilidad de tomar y llegar a ser adicto de cualquier droga) como factores específicos (probabilidad de tomar y llegar a ser adicto de una determinada droga).

Tsuang y cols. (1998) estudiaron a 3.372 parejas de gemelos varones para estimar la contribución genética a la drogadicción. Encontraron factores generales genéticos y ambientales fuertes: el abuso de un tipo de droga

booksmedicos.org

se asociaba con el abuso de todos los demás tipos de drogas, como sedantes, estimulantes, opiáceos, marihuana y alucinógenos. El abuso de marihuana estaba especialmente influido por factores ambientales familiares. El abuso de cada tipo de droga, con excepción de los alucinógenos, estaba influido por factores genéticos particulares relacionados con dicho tipo. El abuso de heroína tenía un factor genético único especialmente fuerte. En otro estudio con parejas de gemelos varones (Kendler y cols., 2003) se encontró un fuerte factor genético común para el consumo de todos los tipos de drogas. Se encontró, además, que los factores ambientales compartidos entre los gemelos influían más en el consumo que en el abuso. En otras palabras, el ambiente juega un papel importante en llevar a una persona a probar una droga y quizá para continuar consumiéndola con fines recreativos, pero la genética desempeña un papel más importante en determinar si se convertirá en adicta.

Goldman, Oroszi y Ducci (2005) revisaron los estudios de gemelos que trataron de determinar en qué grado se heredan distintas clases de trastornos adictivos. La heredibilidad (h^2) es el porcentaje de variabilidad en una población particular que se puede atribuir a la variabilidad genética. El valor medio de h^2 oscilaba entre un 0,1 para las drogas alucinógenas hasta más de un 0,7 para la cocaína. Como se puede ver en la Figura 18.20, los autores incluyeron la adicción al juego, que no es una droga (véase la ***Figura 18.20***).

La base genética de adicción al alcohol se ha estudiado más exhaustivamente que la adicción a cualquier otra droga. Por otra parte, su consumo no se distribuye por igual en la población: en EE. UU., el 10 % de la población bebe el 50 % del alcohol (Heckler, 1983). Muchos estudios realizados con gemelos y con personas adoptadas confirman que la razón principal de esta desproporción es genética.

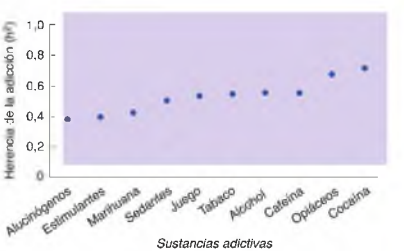


FIGURA 18.20 Herencia (h^2) de la adicción a sustancias adictivas específicas
(Adaptado de Goldman y cols., 2005.)

Pudiera ser que la predisposición al alcoholismo se debiera a diferencias en la capacidad de digerir o metabolizar el alcohol, o a diferencias estructurales o bioquímicas del cerebro. Existen datos a favor de que variaciones en el gen responsable de la producción de la alcohol deshidrogenasa, una enzima implicada en el metabolismo del alcohol, participa en la predisposición al alcoholismo. Una variante particular de este gen, de alta prevalencia en Asia oriental, es la causa de una reacción a la ingesta de alcohol que la mayoría de las personas considera desagradable y que desanima a continuar bebiendo (Goldman, Oroszi y Ducci, 2005). Sin embargo, la mayoría de los investigadores opinan que es más probable que intervengan diferencias en la fisiología cerebral —por ejemplo, en los mecanismos que controlan la sensibilidad a los efectos reforzadores de las drogas o la sensibilidad a diversos factores estresantes ambientales—. Así, una mayor sensibilidad a factores ambientales estresantes podría incitar el consumo de alcohol a fin de reducir la ansiedad relacionada con el estrés.

Los investigadores han considerado también la posibilidad de que la predisposición a la toxicomanía pueda implicar diferencias en las funciones de sistemas específicos de neurotransmisores. Como vimos, los receptores nicotínicos de ACh que contienen la subunidad $\alpha 5$, presentes en neuronas de la habénula medial, inhiben los efectos reforzadores de la nicotina. Los estudios genéticos han encontrado que determinado alelo del gen responsable de la producción de este receptor se asocia con una mayor susceptibilidad a la adicción a la nicotina y el consiguiente desarrollo de cáncer de pulmón (Bierut, 2008). Un estudio realizado por Kuryatov, Berettini y Lindstrom (2011) descubrió que la presencia de este alelo reduce la sensibilidad de los receptores colinérgicos $\alpha 5$, disminuyendo así el efecto inhibidor de la nicotina en dosis altas. El resultado sería una mayor susceptibilidad a los efectos adictivos de la nicotina.

Renthal y cols. (2009) llevaron a cabo un análisis en todo el genoma de los efectos de la cocaína sobre el material genético en ADN de ratones. Descubrieron que la cocaína activaba cientos de genes, muchos de los cuales ya eran conocidos por su implicación en los efectos conductuales de la droga. Uno de sus hallazgos más interesantes fue que la cocaína activa los genes productores de *sirtuínas*, proteínas con importantes funciones reguladoras en las células. También encontraron que un agonista de sirtuínas aumentaba los efectos reforzadores de la cocaína, y que un antagonista los reducía. Como han señalado otros investigadores, este abordaje parece prometedor para descubrir la biología molecular de las drogas e identificar posibles tratamientos destinados a las personas que abusan de ellas.

booksmedicos.org

RESUMEN INTERMEDIO

Herencia y drogadicción

La mayoría de quienes prueban las drogas adictivas —incluso las que tienen un alto potencial adictivo— no se convierten en adictos. Los datos existentes sugieren que la probabilidad de desarrollar adicción, especialmente al alcohol y a la nicotina, está fuertemente influida por la herencia. En el consumo de drogas y la adicción influyen factores hereditarios y factores ambientales generales, que se refieren a todas las drogas, y factores específicos, que se refieren a cada droga en concreto. Un mejor conocimiento de las bases fisiológicas del refuerzo y el castigo nos ayudará a entender los efectos de la herencia en la predisposición a la adicción. Se ha demostrado que ciertos genes específicos influyen en el abuso de drogas concretas. Por ejemplo, variaciones en los genes de la alcohol deshidrogenasa participan en la susceptibilidad al alcoholismo, variaciones en el gen del receptor colinérgico $\alpha 5$ afectan a la probabilidad de desarrollar adicción a la nicotina, y los genes que producen sirtuínas modifican la capacidad de respuesta al potencial adictivo de la cocaína.

■ **CUESTIONES PARA REFLEXIONAR**

¿Se le ocurre algún factor genético, aparte de los descritos en la sección anterior, que pudiera afectar a la susceptibilidad de una persona a la drogadicción? Por ejemplo, ¿qué tipo de diferencias individuales afectarían a la probabilidad de que una persona pruebe una droga, le gusten sus efectos, sea capaz de resistirse a consumir más, etc.?

Tratamiento de la drogadicción

Hay varias razones para dedicarse a investigar la fisiología de la drogadicción, entre ellas el interés académico por conocer la naturaleza del refuerzo y la farmacología de los psicofármacos. Pero la mayoría de los investigadores sigue confiando en que los resultados de su investigación contribuyan al desarrollo de modos de tratar y (mejor todavía) prevenir la drogadicción en miembros de nuestra propia especie. Como bien se sabe, la incidencia de la drogadicción es demasiado alta, de manera que, obviamente, las investigaciones todavía no han resuelto el problema. Sin embargo, ha tenido lugar un verdadero avance.

El tratamiento más frecuente de la adicción a los opiáceos es el mantenimiento con metadona, un potente opiáceo al igual que la morfina o la heroína. Si estuviera disponible en forma apta para inyección, se abusaría de ella (de hecho, los ambulatorios que disponen de metadona deben controlar cuidadosamente sus existencias para evitar que se robe y venda a consumidores de opiáceos). En los programas de mantenimiento con metadona se administra la droga a los pacientes en forma de un líquido, el cual deben beber en presencia del personal que supervisa este procedimiento. Ya que la administración por vía oral aumenta lentamente el nivel de opiáceos en el cerebro, la droga no produce un «subidón», como lo haría una inyección de heroína. Además, como el efecto de la metadona es duradero, los receptores opioideos del paciente están ocupados durante bastante tiempo, lo cual significa que una inyección de heroína tiene poco efecto. Por supuesto, una dosis muy alta de heroína desplazará la metadona de los receptores opioideos y producirá un «subidón», de manera que el método no es infalible.

Un fármaco más reciente, la *buprenorfina,* promete ser un medicamento aún mejor que la metadona para tratar la adicción a los opiáceos (Vocci, Acri y Elkashef, 2005). La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioideo μ. (Se recordará del Capítulo 16 que un agonista parcial es una sustancia que tiene alta afinidad por un receptor en particular, pero activa dicho receptor menos que un ligando normal. Esta acción reduce los efectos del ligando de un receptor en regiones de alta concentración y los aumenta en las regiones de baja concentración, como puede verse en la Figura 16.14.) La buprenorfina bloquea los efectos de los opiáceos y por sí misma solo produce un débil efecto opiáceo. A diferencia de la metadona, es poco valorada en el mercado ilícito de drogas. Un ensayo clínico comparativo con grupo de referencia aleatorizado comparó la eficacia de la buprenorfina y de la buprenorfina combinada con naloxona en la recuperación de adictos a los opiáceos (Fudala y cols., 2003). Los sujetos de los dos grupos en tratamiento con drogas dijeron que sentían menos ansia de la droga que los del grupo de referencia. La proporción de sujetos que siguieron absteniéndose de la droga fue un 17,8 % de los tratados con buprenorfina, un 20,7 % de los tratados con la combinación de

booksmedicos.org

las dos drogas y solo un 5,8 % de los que recibieron una sustancia placebo (véase la ***Figura 18.21***). Después de 1 mes, se les administró a todos los sujetos buprenorfina y naloxona durante 11 meses. El porcentaje de sujetos que se abstuvieron de la droga (determinado por la ausencia de opiáceos en muestras de orina) osciló entre el 35,2 y el 67,4 % en diversos momentos a lo largo del periodo de 11 meses.

Una de las mayores ventajas de la buprenorfina, aparte de su eficacia, es que se puede utilizar en tratamiento ambulatorio. Si se le añade una pequeña dosis de naloxona, se asegura que la combinación de drogas no tenga potencial adictivo —y, de hecho, causará síntomas de abstinencia si la toma un adicto que en ese momento está tomando un opiáceo—.

Como se explicó antes, los bloqueantes de los receptores opioideos, como la naloxona o la naltrexona, interfieren la acción de los opiáceos. Los servicios de emergencia suelen disponer de drogas de este tipo para auxiliar a pacientes que han tomado una sobredosis de heroína, y así se han salvado muchas vidas. Pero, aunque un antagonista opioideo bloquee los efectos de la heroína, las investigaciones revisadas antes en este capítulo sugieren que debería *aumentar* el *ansia* de heroína.

Según se estudió previamente, los efectos reforzadores de la cocaína y la anfetamina se deben, fundamentalmente, al brusco aumento de los niveles de dopamina que producen estas drogas en el NAC. Las sustancias que bloquean los receptores de dopamina bloquean los efectos reforzadores de la cocaína y la anfetamina, pero también producen disforia y anhedonia. Las personas no suelen tolerar los sentimientos desagradables que producen estas sustancias, de manera que no son tratamientos útiles para los consumidores de cocaína y anfetamina. Las sustancias que *estimulan* los receptores de dopamina pueden reducir la dependencia de la cocaína o la anfetamina, pero son tan adictivas como las drogas a las que sustituyen y tienen los mismos efectos perjudiciales sobre la salud.

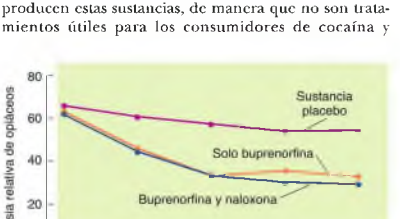


FIGURA 18.21 Buprenorfina como tratamiento de la adicción a los opiáceos

En el gráfico se representan los efectos del tratamiento con buprenorfina, con buprenorfina y naloxona o con una sustancia placebo sobre el ansia de opiáceos en adictos a estos en fase de recuperación.

(Basado en datos de Fuda a y cols., 2003.)

Una aproximación interesante al estudio de la adicción a la cocaína es la que sugiere un estudio de Carrera y cols. (1995), quienes acoplaron cocaína con una proteína extraña para el organismo y lograron estimular el sistema inmunitario de ratas para que desarrollara anticuerpos contra la cocaína. Los anticuerpos se unieron con las moléculas de cocaína e impidieron que cruzaran la barrera hematoencefálica. En consecuencia, estas ratas «inmunizadas contra la cocaína» eran menos sensibles a sus efectos activadores, y los niveles cerebrales de cocaína en dichos animales eran menores tras una inyección de la misma. Desde que se realizó este trabajo, se han llevado a cabo estudios con animales de vacunas contra la cocaína, la heroína, la metanfetamina y la nicotina (Cerny y Cerny, 2009; Carroll y cols., 2011; Hicks y cols., 2011; Stowe y cols., 2011). Los resultados de estos estudios con animales y de ensayos clínicos con seres humanos son prometedores, y se están realizando ensayos más amplios con seres humanos. Al menos en teoría, el tratamiento de las adicciones mediante inmunoterapia debería interferir solo la acción de la droga que se consume y no el funcionamiento normal de los mecanismos de refuerzo. Así pues, el tratamiento no debería disminuir la capacidad de experimentar el placer normal.

Hay otra aproximación más al estudio de la adicción a la cocaína que se está investigando. Como vimos en los Capítulos 13, 16 y 17, se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda (ECP) tiene efectos terapéuticos sobre los síntomas de la enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos de ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo. Una revisión de Luigjes y cols. (2011) plantea que siete estudios con animales han investigado la eficacia de la estimulación del NAC, núcleo subtalámico (NST), estriado dorsal, habénula, hipotálamo y CPF medial. En 11 estudios con personas, el objetivo ha sido el NAC o el NST. Hasta la fecha, según los autores, el NAC parece ser el blanco más prometedor. Por ejemplo, Mantione y cols. (2010) estimularon el NAC de un fumador de 47 años. Los investigadores describieron que el hombre dejó de fumar sin problemas y perdió peso (era obeso).

La estimulación cerebral profunda no debe tomarse a la ligera. Supone una cirugía encefálica, con el consiguiente riesgo de complicaciones, como hemorragia e infecciones. Por supuesto que las adicciones comportan riesgos importantes para la salud, como muerte por infecciones o cáncer de pulmón, de modo que cada persona requiere un análisis de los riesgos y beneficios potenciales. En todo caso, el uso de la ECP es

booksmedicos.org

experimental actualmente, y debemos considerar la posibilidad, elevada, de que una técnica tan espectacular produzca efectos placebo (sí, las intervenciones quirúrgicas son también susceptibles de inducir efectos placebo). Una técnica menos invasiva, la estimulación magnética transcraneal, también está siendo investigada como tratamiento para las adicciones. Por ejemplo, Amiaz y cols. (2009) aplicaron estimulación magnética transcraneal (EMT) sobre la CPF dorsolateral izquierda en adictos a la nicotina. Este tratamiento redujo el consumo de tabaco (verificado en análisis de orina), pero los efectos terapéuticos disminuyeron finalmente con el tiempo.

Se ha utilizado con éxito un tratamiento similar al del mantenimiento con metadona como complemento en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Desde hace varios años, se pueden conseguir por prescripción facultativa chicles con nicotina y, más recientemente, se han comercializado parches transdérmicos que liberan nicotina a través de la piel. Ambos métodos mantienen un nivel de nicotina en el cerebro lo suficientemente alto para disminuir el ansia de nicotina. Una vez que el hábito de fumar ha disminuido, se puede disminuir la dosis de nicotina para que la persona deje la droga. Estudios cuidadosamente controlados han demostrado que la terapia de mantenimiento de nicotina, y no la administración de una sustancia placebo, es útil en el tratamiento de la dependencia de nicotina (Raupach y van Schayck, 2011). No obstante, la terapia de mantenimiento de nicotina es más eficaz si forma parte de un programa de apoyo psicológico.

Una de las limitaciones del tratamiento del tabaquismo mediante mantenimiento con nicotina es que este método no proporciona un importante componente no nicotínico del acto de fumar: las sensaciones que produce el humo del cigarrillo en las vías aéreas. Como se mencionó antes en este capítulo, los estímulos asociados con la administración de drogas adictivas juegan un papel importante en el mantenimiento de un hábito adictivo. Fumadores que evaluaron el grado de placer proporcionado por bocanadas de cigarrillos normales y de otros sin nicotina en los primeros 7 segundos, que es menos tiempo que el que necesita la nicotina para salir de los pulmones, penetrar en la sangre y llegar al cerebro, dijeron que una bocanada de un cigarrillo sin nicotina les producía sentimientos de euforia y satisfacción, así como disminución del deseo de fumar igual de intensos. Por otra parte, si se bloquea la sensación del humo del cigarrillo en las vías aéreas inhalando un anestésico local, disminuye la satisfacción que produce fumar. Los cigarrillos sin nicotina no son un sustituto del todo adecuado de los cigarrillos normales, ya que la nicotina en sí misma —y no los otros componentes del humo—contribuye marcadamente a las sensaciones que se perciben en las vías aéreas. De hecho, el trimetafán, una sustancia que bloquea los receptores nicotínicos pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, disminuye los efectos sensitivos al fumar y reduce la satisfacción. Puesto que el trimetafán no interfiere los efectos de la nicotina sobre el cerebro, este hallazgo indica que los efectos centrales de la nicotina no son suficientes por sí mismos para mantener la adicción a la nicotina. En vez de ello, la combinación de una señal inmediata de los efectos sensitivos del humo del cigarrillo en las vías respiratorias y un efecto más aplazado, y más continuo, de la nicotina sobre el cerebro es lo que hace que el fumar sea tan adictivo (Naqvi y Bechara, 2005; Rose, 2006).

Antes se comentó en este capítulo que en estudios realizados con animales de laboratorio se ha demostrado que los cannabinoides endógenos están implicados en los efectos reforzadores de la nicotina, así como en los de la marihuana. Un ensayo clínico reciente ha informado de que el rimonabant, una sustancia que bloquea los receptores CB1, resultó eficaz para ayudar a los fumadores a dejar su hábito (Henningfield y cols., 2005). Una de las ventajas significativas de la sustancia fue una disminución de la ganancia de peso que habitualmente se asocia con dejar de fumar, lo cual suele desanimar a los fumadores que están intentando dejarlo. Como se explicó en el Capítulo 12, los endocannabinoides estimulan la ingesta de alimentos, al parecer aumentando la liberación de MCH y de orexina. El bloqueo de los receptores CB1 suprime este efecto y ayuda a neutralizar los efectos de la privación de nicotina en dichas neuronas. Pero el problema del rimonabant es que algunos estudios clínicos han encontrado que este fármaco puede causar ansiedad y depresión, lo que provocó la retirada de su aprobación como medicamento antiobesidad. En el momento actual, no parece probable que se apruebe para tratar la adicción a la nicotina.

Otro fármaco, la *vareniclina*, se ha aprobado para su uso terapéutico en el tratamiento de la adicción a la nicotina. La vareniclina fue desarrollada específicamente como tratamiento de la adicción a la nicotina. Este fármaco sirve de agonista parcial en los receptores nicotínicos, al igual que hace la buprenorfina en los receptores μ de opiáceos. En tanto que agonista nicotínico parcial, la vareniclina mantiene un nivel de activación de los receptores nicotínicos moderado, pero impide que un nivel elevado de nicotina proporcione un nivel excesivo de estimulación. La Figura 18.22 muestra los efectos del tratamiento con vareniclina y anfebutamona sobre los índices de abstinencia continuada de fumadores que participaron en un estudio con grupo de referencia tratado con sustancia placebo, doble ciego y aleatorizado (Nides y cols., 2006). Al final del programa de tratamiento de 52 semanas de duración, el 14,4 % de los fumadores tratados con vareniclina seguían sin fumar, en comparación con el 6,3 y el 4,9 % de los fuma-

booksmedicos.org

dores tratados con anfebutamona y con sustancia placebo, respectivamente (véase la ***Figura 18.22***).

Como se mencionó antes, varios estudios han demostrado que los antagonistas opioideos reducen el valor reforzador del alcohol en una serie de especies, incluyendo la nuestra. Este hallazgo sugiere que el efecto reforzador del alcohol —al menos en parte— se produce por la secreción de opioides endógenos y la activación de los receptores opioideos en el cerebro. Un estudio de Davidson, Swift y Fitz (1996) ilustra claramente dicho efecto. Los investigadores prepararon un estudio de doble anonimato con un grupo tratado con sustancia placebo y un grupo de referencia en el que participaron 16 hombres y mujeres universitarios, para investigar los efectos de la naltrexona en bebedores sociales. Ninguno de los participantes abusaba del alcohol, y se confirmó mediante pruebas de embarazo que las mujeres no estaban embarazadas. Se reunieron alrededor de una mesa en un bar-restaurante de la localidad para beber durante tres sesiones de 2 horas con un intervalo de 2 semanas. Durante varios días antes del encuentro, ingirieron cápsulas que contenían o bien naltrexona o bien una sustancia placebo inerte. Los resultados demostraron que la naltrexona aumentaba el tiempo que se tardaba en tomar el primer sorbo y en tomar una segunda copa, y que el nivel de alcohol en sangre de los participantes tratados con naltrexona eran más bajos al final de la sesión. En general, a quienes habían tomado naltrexona les pareció que sus bebidas no sabían muy bien —de hecho, algunos de ellos pidieron una bebida diferente tras tomar el primer trago—.

Estos resultados coinciden con los informes de que la naltrexona es eficaz como complemento de programas diseñados para tratar el consumo abusivo de alcohol. Por ejemplo, O'Brien, Volpicelli y Volpicelli (1996) comunicaron los resultados de dos programas a largo plazo en los que se utilizó naltrexona junto con terapias comportamentales más tradicionales. En ambos programas se halló que la administración de naltrexona elevaba significativamente la probabilidad de obtener resultados positivos. Como muestra la Figura 18.23, la naltrexona disminuyó el ansia de alcohol por parte de los participantes y aumentó el número de estos que consiguieron abstenerse de alcohol (véase la ***Figura 18.23***). En la actualidad, muchos programas de tratamiento están utilizando la administración de liberación mante-

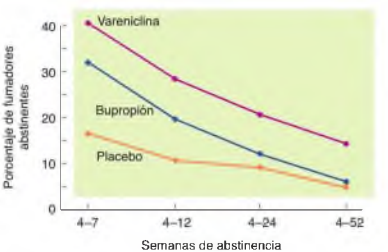


FIGURA 18.22 Vareniclina como tratamiento para el tabaquismo

El gráfico muestra el porcentaje de fumadores tratados con vareniclina, bupropión o placebo que dejaron de fumar cigarrillos.

(Basado en datos de Nides y cols., 2006.)

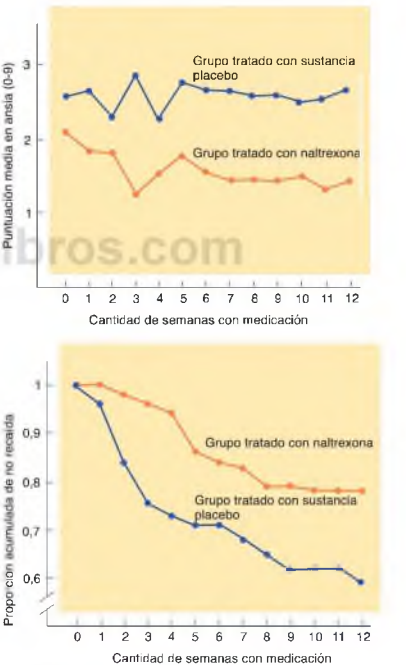


FIGURA 18.23 Naltrexona como tratamiento del alcoholismo

El gráfico muestra la puntuación media en ansia y la proporción de pacientes que dejaron de beber mientras recibían naltrexona o una sustancia placebo.

(Basado en datos de O'Brien y cols., 1996.)

booksmedicos.org

nida de naltrexona para ayudar a tratar el alcoholismo, y los resultados obtenidos con dicha sustancia han sido alentadores (Gastfriend, 2011).

Otra sustancia más promete ser útil para tratar el alcoholismo. Como se expuso anteriormente, el alcohol actúa como agonista indirecto del receptor $GABA_A$ y como antagonista indirecto del receptor NMDA.

Se ha estudiado la capacidad del *acamprosato*, un antagonista del receptor NMDA que se ha utilizado en Europa para tratar los trastornos convulsivos, para controlar las crisis inducidas por abstinencia de alcohol. Los investigadores descubrieron que la sustancia tenía una ventaja inesperada: los pacientes con alcoholismo a quienes se les administró tendían menos a comenzar a beber de nuevo (Wickelgren, 1998). Varios estudios doble ciego han confirmado los beneficios terapéuticos del acamprosato, pero sus efectos son aparentemente pequeños (Rösner y cols., 2010).

RESUMEN INTERMEDIO

Tratamiento de la drogadicción

Aunque la drogadicción es difícil de tratar, los investigadores han elaborado varias terapias útiles. El mantenimiento con metadona reemplaza la adicción a la heroína por la adicción a un opiáceo que no produce efectos eufóricos cuando se administra por vía oral. La buprenorfina, un agonista parcial del receptor opioideo μ, reduce el ansia de opiáceos. Puesto que no les atrae a los adictos a los opiáceos (especialmente cuando se combina con naltrexona), puede administrarla un médico en su consulta. El desarrollo de anticuerpos frente a la cocaína y la nicotina en seres humanos, y otras muchas drogas en ratas, apoya la posibilidad de que algún día se pueda inmunizar a las personas contra las drogas adictivas, impidiendo que penetren en el cerebro. La estimulación cerebral profunda del NAC y el NST, y la EMT de la corteza prefrontal parecen prometedores como tratamientos de la adicción. Los chicles y parches transdérmicos que contienen nicotina ayudan a los fumadores a combatir su adicción. Sin embargo, las sensaciones que produce el humo del cigarrillo en las vías respiratorias juegan un papel importante en la adicción, y la administración por vía oral o transdérmica no proporciona dichas sensaciones. El rimonabant, un antagonista de los receptores CB1, ayuda a dejar de fumar y reduce la probabilidad de engordar, pero puede producir efectos secundarios emocionales perjudiciales. Asimismo, se ha demostrado que la anfebutamona *(bupropión)*, un fármaco antidepresivo, ayuda a los fumadores a dejar su hábito. La vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico, puede ser incluso más eficaz. El complemento farmacológico más eficaz para el tratamiento del alcoholismo parece ser la naltrexona, un bloqueante de los receptores opioideos que reduce los efectos reforzadores de la droga. El acamprosato, un antagonista de los receptores de NMDA, facilita, aparentemente, el tratamiento del alcoholismo.

Una nota personal al lector: ya ha llegado al final de libro (como bien ya sabe), y ha pasado una considerable cantidad de tiempo leyendo mis palabras. Mientras trabajaba en este libro, he intentado imaginarme a mí mismo hablando a alguien que está interesado en aprender algo sobre la fisiología de la conducta. Como mencioné en el prefacio, la escritura es a menudo una actividad solitaria, aunque la audiencia imaginaria me ayudó a estar en compañía. Si usted quisiera convertir esta comunicación en una conversación a dos, escríbame. Mi dirección se facilita al final del prefacio.

■ CUESTIONES PARA REFLEXIONAR

Considere los estudios experimentales con animales de laboratorio descritos en este capítulo que han puesto de manifiesto las interacciones de las drogas con el encéfalo. Por ejemplo, vimos que la orexina y la MCH intervienen en los efectos reforzadores de las drogas, y que la ínsula está implicada específicamente en el efecto reforzador de la nicotina. ¿Se le ocurre de qué modo podrían conducir estos hallazgos a nuevos tipos de tratamientos para la drogadicción?

booksmedicos.org

Preguntas de repaso

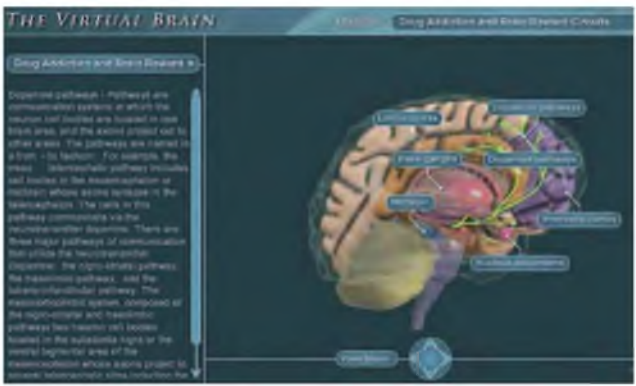
Estudio y repaso en MyPsychLab

1. Describa dos características comunes de la adicción: refuerzo positivo y negativo.
2. Explique los mecanismos neuronales responsables del ansia por consumir y las recaídas.
3. Revise la base encefálica de los efectos reforzadores y de abstinencia de los opiáceos.
4. Describa los efectos conductuales y físicos de la cocaína y la anfetamina.
5. Explique los efectos conductuales y físicos de la nicotina.
6. Describa los efectos conductuales y físicos de alcohol y el cannabis.
7. Plantee las investigaciones acerca de la participación de la herencia en las adicciones.
8. Compare los distintos métodos terapéuticos para la drogadicción.

Explore el encéfalo virtual en MyPsychLab

DROGADICCIÓN Y CIRCUITOS DE RECOMPENSA ENCEFÁLICOS

El módulo **Drogadicción y circuitos de recompensa encefálicos** del encéfalo virtual muestra los circuitos encefálicos que pensamos que están implicados en la drogadicción.



booksmedicos.org

Bibliografía

Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., Albucher, R. C., et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry,* 2005, *57,* 510-516.

Abizaid, A., Liu, Z. W., Andrews, Z. B., Shanabrough, M., et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *Journal of Clinical Investigation,* 2006, *116,* 3229-3239.

Abrevalo, E., Shanmugasundararaj, S., Wilkemeyer, M. F., Dou, X., et al. An alcohol binding site on the neural cell adhesion molecule L1. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2008, *105,* 371-375.

Adair, J. C., and Barrett, A. M. Spatial neglect: Clinical and neuroscience review. *Annals of the New York Academy of Science,* 2008, *1142,* 21-43.

Adamantidis, A., Carter, M. C., and de Lecea, L. Optogenetic deconstruction of sleep-wake circuitry in the brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience,* 2010, *2,* 1-9.

Adams, D. B., Gold, A. R., and Burt, A. D. Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *New England Journal of Medicine,* 1978, *299,* 1145-1150.

Adams, R. B., and Kleck, R. E. Effects of direct and averted gaze on the perception of facially communicated emotion. *Emotion,* 2005, *5,* 3-11.

Adams, R. D. The anatomy of memory mechanisms in the human brain. In *The Pathology of Memory,* edited by G. A. Talland and N. C. Waugh. New York: Academic Press, 1969.

Adey, W. R., Bors, E., and Porter, R. W. EEG sleep patterns after high cervical lesions in man. *Archives of Neurology,* 1968, *19,* 377-383.

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Goldberg, T., et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 1646-1649.

Adolphs, R. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology,* 2002, *12,* 169-177.

Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., et al. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of Neuroscience,* 2000, 20, 2683-2690.

Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., et al. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature,* 2005, *433,* 68-72.

Adolphs, R., and Tranel, D. Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia,* 1999, *37,* 1285-1292.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature,* 1994, *372,* 669-672.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. Fear and the human amygdala. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 5879-5891.

Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A. W., et al. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia,* 1999, *37,* 1111-1117.

Advokat, C., and Kutlesic, V. Pharmacotherapy of the eating disorders: A commentary. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1995, *19,* 59-66.

Agarwal, N., Pacher, P., Tegeder, I., Amaya, F., et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nature Neuroscience,* 2007, *10,* 870-879.

Aghajanian, G. K., Kogan, J. H., and Moghaddam, B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: An in vivo microdialysis study. *Brain Research,* 1994, *636,* 126-130.

Aharon, I., Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C. F., et al. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron,* 2001, *32,* 537-551.

Aktas, O., Kieseier, B., and Hartung, H. P. Neuroprotection, regeneration and immunomodulation: Broadening the therapeutic repertoire in multiple sclerosis. *Trends in Neuroscience,* 2009, *33,* 140-152.

Alain, C., He, Y., and Grady, C. The contribution of the inferior parietal lobe to auditory spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2008, *20,* 285-295.

Albrecht, D. G. Analysis of visual form. Doctoral dissertation, University of California, Berkeley, 1978.

Alexander, G. M. An evolutionary perspective of sex-typed toy preferences: Pink, blue, and the brain. *Archives of Sexual Behavior,* 2003, *32,* 7-14.

Alexander, G. M., and Hines, M. Sex differences in response to children's toys in nonhuman primates *(Cercopithecus aethiops sabaeus). Evolution and Human Behavior,* 2002, *23,* 467-479.

Alexander, M. P., Fischer, R. S., and Friedman, R. Lesion localization in apractic agraphia. *Archives of* Neurology, 1992, *49,* 246-251.

Alirezaei, M., Watry, D. D., Flynn, C. F., Kiosses, W. B., et al. Human immunodeficiency virus-1/surface glycoprotein 120 induces apoptosis through RNA-activated protein kinase signaling in neurons. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 11047-11055.

booksmedicos.org

Allebrandt, K. V., Teder-Laving, M., Akylo, M., et al. *CLOCK* gene variants associate with sleep duration in two independent populations. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 1040-1047.

Allen, L. S., and Gorski, R. A. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1992, *89,* 7199-7202.

Allison, T., Puce, A., and McCarthy, G. Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Science,* 2000, *4,* 267-278.

Allman, J. M. *Evolving Brains.* New York: Scientific American Library, 1999.

Altschuler, H. L., Phillips, P. F., and Feinhandler, D. A. Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences,* 1980, *26,* 679-688.

Amano, T., Unal, C. T., and Paré, D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nature Neuroscience,* 2010, *13,* 489-494.

Amaral, D. G. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 2003, *1000,* 337-347.

Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkänen, A., and Carmichael, S. T. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction,* edited by J. P. Aggleton. New York: Wiley-Liss, 1992.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction,* 2009, *104,* 653-660.

Anand, B. K., and Brobeck, J. R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale Journal of Biology and Medicine,* 1951, *24,* 123-140.

Ancoli-Israel, S., and Roth, T. Characteristics of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation survey. *Sleep,* 1999, *22,* S347-S353.

Andari, F., Duhamel, J. R., Zalla, T., et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2010, *107,* 4389-4394.

Anders, S., Birbaumer, N., Sadowski, B., Erb, M., et al. Parietal somatosensory association cortex mediates affective blindsight. *Nature Neuroscience,* 2004, *7,* 339-340.

Anderson, A. K., and Phelps, E. A. Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. *Neuroreport,* 1998, *9,* 3607-3613.

Anderson, A. K., and Phelps, E. A. Expression without recognition: Contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychological Science,* 2000, *11,* 106-111.

Anderson, S., Barrash, J., Bechara, A., and Tranel, D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *Journal of the International Neuropsychological Society,* 2006, *12,* 224-235.

ann het Rot, M., Collins, K. A., Murrough, J. W., et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 139-145.

Annese, J., Gazzaniga, M. S., and Toga, A. W. Localization of the human cortical visual area MT based on computer aided histological analysis. *Cerebral Cortex,* 2005, *15,* 1044-1053.

Anonymous. Effects of sexual activity on beard growth in man. *Nature,* 1970, *226,* 867-870.

Anzai, A., Peng, X., and Van Essen, D. C. Neurons in monkey visual area V2 encode combinations of orientations. *Nature Neuroscience,* 2007, *10,* 1313-1321.

Apkarian, A. V., Sosa, Y., Krauss, B. R., Thomas, P. S., et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain,* 2004a, *108,* 129-136.

Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience,* 2004b, *24,* 10410-10415.

Arancio, O., Kandel, E. R., and Hawkins, R. D. Activity-dependent long-term enhancement of transmitter release by presynaptic 3',5'-cyclic GMP in cultured hippocampal neurons. *Nature,* 1995, *376,* 74-80.

Archer, J. Testosterone and aggression. *Journal of Offender Rehabilitation,* 1994, *5,* 3-25.

Arendt, J., Deacon, S., English, J., Hampton, S., et al. Melatonin and adjustment to phase-shift. *Journal of Sleep Research,* 1995, *4,* 74-79.

Arnason, B. G. Immunologic therapy of multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine,* 1999, *50,* 291-302.

Arnott, S. T., Binns, M. A., Grady, C. L., and Alain, C. Assessing the auditory dual-pathway model in humans. *Neuroimage,* 2004, *22,* 401-408.

Arnsten, A. F. The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: The key role of the prefrontal association cortex. *Journal of Pediatrics,* 2009, *54,* I-S43.

Arnsten, A. F. T., and Li, B. M. Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry,* 2005, *57,* 1377-1384.

Aron, A. R., Robbins, T. W, and Poldrack, R. A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Science,* 2004, *8,* 170-177.

Aronson, B. D., Bell-Pedersen, D., Block, G. D., Bos, N. P. A., et al. Circadian rhythms. *Brain Research Reviews,* 1993, *18,* 315-333.

Arrasate, M., Mitra, S., Schweitzer, E. S., Segal, M. R., et al. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature,* 2004, *431,* 747-748.

Arroyo, S., Lesser, R. P., Gordon, B., Uematsu, S., et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain,* 1993, *116,* 757-780.

Artmann, H., Grau, H., Adelman, M., and Schleiffer, R. Reversible and non-reversible enlargement of

booksmedicos.org

cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa. *Neuroradiology,* 1985, *27,* 103-112.

Aschoff, J. Circadian rhythms: General features and endocrinological aspects. In *Endocrine Rhythms,* edited by D. T. Krieger. New York: Raven Press, 1979.

Asnis, G. M., Hameedi, F. A., Goddard, A. W., Potkin, S. G., et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: A multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research,* 2001, *103,* 1-14.

Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., Snyder, A. Z., et al. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *Journal of Neuroscience,* 2003, *23,* 4689-4699.

Aston-Jones, G., and Bloom, F. E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience,* 1981, *1,* 876-886.

Aston-Jones, G., Smith, R. J., Moorman, D. E., and Richardson, K. A. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology,* 2009, *56,* 112-121.

Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., and Alexinsky, T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 4467- 4480.

Attia, E., Haiman, C., Walsh, T., and Flater, S. T. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 548-551.

Aurora, R. N., Zak, R. S., Maganti, P. K., et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine,* 2010, *6,* 85-95.

Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., et al. Fetal testosterone predicts sexually differentiated childhood behavior in girls and in boys. *Psychological Science,* 2009, *20,* 144-148.

Avenet, P., and Lindemann, B. Perspectives of taste reception. *Journal of Membrane Biology,* 1989, *112,* 1-8.

Avila, M. T., Weiler, M. A., Lahti, A. C., Tamminga, C. A., et al. Effects of ketamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1490-1496.

Aziz-Zadeh, L., Cattaneo, L., Rochat, M., and Rizzolatti, G. Covert speech arrest induced by rTMS over both motor and nonmotor left hemisphere frontal sites. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2005, *17,* 928-938.

Baddeley, A. D. Memory: Verbal and visual subsystems of working memory. *Current Biology,* 1993, *3,* 563-565.

Bagatell, C. J., Heiman, J. R., Rivier, J. E., and Bremner, W. J. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1994, *7,* 211-216.

Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C., et al. An arcuato-paraventricular and dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Research,* 1985, *331,* 172-175.

Baier, B., Karnath, H. O., Dieterich, M, et al. Keeping memory clear and stable—The contribution of human basal ganglia and prefrontal cortex to working memory. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 9788-9792.

Bailey, C. H., Kandel, E. R., and Si, K. The persistence of long-term memory: A molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron,* 2004, *44,* 49-57.

Bailey, J. M., and Pillard, R. C. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry,* 1991, *48,* 1089-1096.

Bailey, J. M., Pillard, R. C., Neale, M. C., and Agyei, Y. Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry,* 1993, *50,* 217-223.

Baizer, J. S., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 168-190.

Bak, T. H., O'Donovan, D. G., Xuereb, J. H., Boniface, S., et al. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodman areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain,* 2001, *124,* 103-120.

Baker, C. I., Behrman, M., and Olson, C. R. Impact of learning on representation of parts and wholes in monkey Inferotemporal cortex. *Nature Neuroscience,* 2002, *5,* 1210-1216.

Baker, M. Light tools. *Nature Methods,* 2011, *8,* 19-22.

Baldessarini, R. J. *Chemotherapy in Psychiatry.* Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1977.

Baldo, J. V., Wilkins, D. P., Ogar, J., et al. Role of the precentral gyrus of the insula in complex articulation. *Cortex,* 2011, *47,* 800-807.

Ballantine, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., and Giriunas, I. E. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biological Psychiatry,* 1987, *22,* 807-819.

Bandell, M., Macpherson, L. J., and Patapoutian, A. From chills to chilis: Mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs. *Current Opinion in Neurobiology,* 2007, *17,* 490-497.

Banks, M. S., Aslin, R. N., and Letson, R. D. Sensitive period for the development of human binocular vision. *Science,* 1975, *190,* 675-677.

Barbazanges, A., Piazza, P. V., Le Moal, M., and Maccari, S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 3943-3949.

Barclay, C. D., Cutting, J. E., and Kozlowski, L. T. Temporal and spatial factors in gait perception that influence gender recognition. *Perception and Psychophysics,* 1978, *23,* 145-152.

Bard, F., Cannon, C., Barbour, R., Burke, R. L., et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nature Medicine,* 2000, *6,* 916-919.

Baron-Cohen, S. The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Science,* 2002, *6,* 248-254.

booksmedicos.org

Bartels, A., and Zeki, S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport*, 2000, *27*, 3829-3834.

Bartels, A., and Zeki, S. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 2004, *21*, 1155-1166.

Bartness, T. J., Powers, J. B , Hastings, M. H., Bittman, E. L., et al. The timed infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *Journal of Pineal Research*, 1993, *15*, 161-190.

Basbaum, A. I., and Fields, H. L. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Annals of Neurology*, 1978, *4*, 451-462.

Basbaum, A. I., and Fields, H. L. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 1984, *7*, 309-338.

Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., and McCarley, R. W. Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 2004, *73*, 379-396.

Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., et al. Gut hormone PYY_{3-36} physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002, *418*, 650-654.

Batterham, R. L., ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, R. O., et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 2007, *450*, 106-109.

Bautista, D. M., Jordt, S. E., Nikai, T., Tsuruda, P. R., et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*, 2006, *124*, 1269-1282.

Bautista, D. M., Siemens, J., Glazer, J. M., Tsuruda, P. R., et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, 2007, *448*, 204-208.

Bayley, P. J., Frascino, J. C., and Squire, L. R. Robust habit learning in the absence of awareness and independent of the medial temporal lobe. *Nature*, 2005, *436*, 550-553.

Bayley, P. J., Hopkins, R. O., and Squire, L. R. The fate of old memories after medial temporal lobe damage. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 13311 13317.

Beamer, W., Bermant, G., and Clegg, M. T. Copulatory behaviour of the ram, Ovis aries. II: Factors affecting copulatory satiation. *Animal Behavior*, 1969, *17*, 706-711.

Bean, N. J. Modulation of agonistic behavior by the dual olfactory system in male mice. *Physiology and Behavior*, 1982, *29*, 433-437.

Bean, N. J., and Conner, R. Central hormonal replacement and home-cage dominance in castrated rats. *Hormones and Behavior*, 1978, *11*, 100-109.

Beauvois, M. F., and Dérouesné, J. Phonological alexia: Three dissociations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1979, *42*, 1115-1124.

Beauvois, M. F., and Dérouesné, J. Lexical or orthographic dysgraphia. *Brain*, 1981, *104*, 21-45.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 1995, *269*, 1115-1118.

Beckstead, R. M., Morse, J. R., and Norgren, R. The nucleus of the solitary tract in the monkey: Projections to the thalamus and brainstem nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 1980, *190*, 259-282.

Beecher, H. K. *Measurement of Subjective Responses: Quantitative Effects of Drugs*. New York: Oxford University Press, 1959.

Beeman, E. A. The effect of male hormone on aggressive behavior in mice. *Physiological Zoology*, 1947, *20*, 373-405.

Behrman, M., Avidan, G., Gao, F., and Black, S. Structural imaging reveals anatomical alterations in Inferotemporal cortex in congenital prosopagnosia. *Cerebral Cortex*, 2007, *17*, 2354-2363.

Beidler, L. M. Physiological properties of mammalian taste receptors. In *Taste and Smell in Vertebrates*, edited by G. E. W. Wolstenholme. London: J. & A. Churchill, 1970.

Beitz, A. J. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience*, 1982, *7*, 133-159.

Belichenko, N. P., Belichenko, P. V., Kleschevnikov, A. M., et al. The «Down syndrome critical region» is sufficient in the mouse model to confer behavioral, neurophysiological, and synaptic phenotypes characteristic of Down syndrome. *Journal of Neuroscience*, 2010, *29*, 5938-5948.

Belin, D., and Everitt, B. J. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*, 2008, *57*, 432-441.

Belin, P., Fecteau, S., and Bédard, C. Thinking the voice: Neural correlates of voice perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 2004, *8*, 129-135.

Bell, A. H., Hadj-Bouziane, F., Frihauf, J. B., et al. Object representations in the temporal cortex of monkeys and humans as revealed by functional magnetic resonance maging. *Journal of Neurophysiology*, 2009, *101*, 688-700.

Bell, A.P., and Weinberg, M. S. *Homosexualities: A Study of Diversity Among Men and Women*. New York: Simon and Schuster, 1978.

Bell, A. P., Weinberg, M. S., and Hammersmith, S. K. *Sexual Preference: Its Development in Men and Women*. Bloomington: Indiana University Press, 1981.

Bellocchio, L., Lafenêtre, P., Cannich, A., et al. Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nature Neuroscience*, 2010, *13*, 281-283.

Belnoue, L., Grosjean, N., Abrous, D. N., and Koehl, M. A critical time window for the recruitment of bulbar newborn neurons by olfactory discrimination learning. *Journal of Neuroscience*, 2011, *31*, 1010-1016.

Ben Mamou, C., Gamache, K., and Nader, K. NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nature Neuroscience*, 2006, *9*, 1237-1239.

Benchenane, K., López-Atalaya, J. P., Fernández-Monreal, M., Touzani, O., et al. Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury. *Trends in Neuroscience*, 2004, *27*, 155-160.

booksmedicos.org

Bendor, D., and Wang, X. Cortical representations of pitch in monkeys and humans. *Current Opinion in Neurobiology,* 2006, *16,* 391-399.

Benington, J. H., Kodali, S. K., and Heller, H. C. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Research,* 1995, *681,* 141-146.

Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology,* 2003, *60,* 1909-1915.

Benowitz, L. I., and Carmichael, S. T. Promoting axonal rewiring to improve outcome after stroke. *Neurobiology of Disease,* 2010, *37,* 259-266.

Benson, D. L., Colman, D. R., and Huntley, G. W. Molecules, maps and synapse specificity. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2001, *2,* 899-909.

Ben-Tovim, D. I. Eating disorders: Outcome, prevention, and treatment of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry,* 2003, *16,* 65-69.

Berenbaum, S. A., and Resnick, S. M. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology,* 1997, *22,* 505-515.

Bergasa, N. V. The pruritis of cholestasis. *Journal of Hepatology,* 2005, *43,* 1078-1088.

Berglund, H., Lindström, P., and Savic, I. Brain response to putative pheromones in lesbian women. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 8269-8274.

Berkovic, S. F., Mulley, J. C., Scheffer, I. E., and Petrou, S. Human epilepsies: Interaction of genetic and acquired factors. *Trends in Neurosciences,* 2006, *29,* 391-397.

Bermant, G., and Davidson, J. M. *Biological Bases of Sexual Behavior.* New York: Harper & Row, 1974.

Bernhardt, P. C., Dabbs, J. M., Fielden, J. A., and Lutter, C. D. Testosterone changes during vicarious experiences of winning and losing among fans at sporting events. *Physiology and Behavior,* 1998, *65,* 59-62.

Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., and Montague, P. R. Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 2793-2798.

Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F. T., et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry,* 2006, *60,* 1111-1120.

Berson, D. M., Dunn, F. A., and Takao, M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science,* 2002, *295,* 1070-1073.

Berthier, M., Kulisevsky, J., Gironell, A., and Heras, J. A. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology,* 1996, *47,* 353-361.

Berthier, M., Starkstein, S., and Leiguarda, R. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology,* 1988, *24,* 41-49.

Berthoud, H. R., Shin, A. C., and Zheng, H. Obesity surgery and gut-brain communication. *Physiology and Behavior,* 2011, *105,* 106-119.

Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., et al. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Review,* 2006, *12,* 250-275.

Best, P. J., White, A. M., and Minai, A. Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience,* 2001, *24,* 459-486.

Betancur, C., Sakurai, T., and Buxbaum, J. D. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends in Neuroscience,* 2009, *32,* 402-412.

Bettelheim, B. *The Empty Fortress.* New York: Free Press, 1967.

Beversdorf, D. Q., Ratcliffe, N. R., Rhodes, C. H., and Reeves, A. G. Pure alexia: Clinical-pathologic evidence for a lateralized visual language association cortex. *Clinical Neuropathology,* 1997, *16,* 328-331.

Bewernick, B. H., Hurlemann, R., Matusch, A., et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry,* 2009, *67,* 110-116.

Bierut, L. J., Stitzel, J. A., Wang, J. C., et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *American Journal of Psychiatry,* 2008, *165,* 1163-1171.

Billings, L. M., Green, K. N., McGaugh, J. L., and LaFerla, F. M. Learning decreases Aβ*56 and tau pathology and ameliorates behavioral decline in 3xTg-AD mice. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 751-761.

Bisiach, E., and Luzzatti, C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex,* 1978, *14,* 129-133.

Blackwood, D. H., Fordyce, A., Walker, M. T., et al. Schizophrenia and affective disorders—Cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: Clinical and P300 findings in a family. *American Journal of Human Genetics,* 2001, *69,* 428-433.

Blair, R. J. R. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: Functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B,* 2008, 363, 2557-2565.

Blanchard, R. Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 105-114.

Blaustein, J. D., and Feder, H. H. Cytoplasmic progestin receptors in guinea pig brain: Characteristics and relationship to the induction of sexual behavior. *Brain Research,* 1979, *169,* 481-497.

Blaustein, J. D., and Olster, D. H. Gonadal steroid hormone receptors and social behaviors. In *Advances in Comparative and Environmental Physiology, Vol. 3,* edited by J. Balthazart. Berlin: Springer-Verlag, 1989.

Blest, A. D. The function of eyespot patterns in insects. *Behaviour,* 1957, *11,* 209-256.

Bleuler, E. *Dementia Praecox of the Group of Schizophrenia,* 1911. Translated by J. Zinkin. New York: International Universities Press, 1911/1950.

Bliss, T. V., and Lømo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology,* 1973, *232,* 331-356.

booksmedicos.org

Blundell, J. E., and Halford, J. C. G. Serotonin and appetite regulation: Implications for the pharmacological treatment of obesity. *CNS Drugs,* 1998, *9,* 473-495.

Bobrow, D., and Bailey, M. J. Is male homosexuality maintained via kin selection? *Evolution and Human Behavior,* 2001, *22,* 361-368.

Bodner, S. M., Morshed, S. A., and Peterson, B. S. The question of PANDAS in adults. *Biological Psychiatry,* 2001, *49,* 807-810.

Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B , Ferman, T. J., et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain,* 2007, *130,* 2770-2788.

Bogaert, A. F. Biological versus nonbiological older brothers and men's sexual orientation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 10771-10774.

Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry,* 2010, *71,* 992-999.

Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., Iaria, G., et al. Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 10078-10083.

Boksa, P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Research Reviews,* 2004, *45,* 1-17.

Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience,* 2004, *16,* 456-464.

Bolwig, T. G. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Canadian Journal of Psychiatry,* 2011, *56,* 13-18.

Boodman, S. G. Hungry in the dark: Some sleepeaters don't wake up for their strange nighttime binges. *Washington Post,* Sept. 7, 2004, HE01.

Booth, F. W., and Neufer, P. D. Exercise controls gene expression. *American Scientist,* 2005, *93,* 28-35.

Born, R. T., and Tootell, R. B. H. Spatial frequency tuning of single units in macaque supragranular striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1991, *88,* 7066-7070.

Bornstein, B., Stroka, H., and Munitz, H Prosopagnosia with animal face agnosia. *Cortex,* 1969, 5, 164-169.

Borod, J. C., Koff, E., Yecker, S., Santschi, C., et al. Facial asymmetry during emotional expression: Gender, falence, and measurement technique. *Neuropsychologia,* 1998, *36,* 1209-1215.

Bossy-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R., and Lipton, S. A. Molecular pathways to neurodegeneration *Nature Medicine,* 2004, *10,* S2-S9.

Bouchard, C., Tremblay, A., Despres, J. P., Nadeau, A., et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New England Journal of Medicine,* 1990, *322,* 1477-1482.

Boulos, Z., Campbell, S. S., Lewy, A. J., Terman, M., et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 7: Jet-lag. *Journal of Biological Rhythms,* 1995, *10,* 167-176.

Bourne, J., and Harris, K. M. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Current Opinion in Neurobiology,* 2007, *17,* 381-386.

Bourque, C. W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2008, *9,* 519-531.

Boussaoud, D., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. Visual topography of area TEO in the macaque. *Journal of Comparative Neurology,* 1991, *306,* 554-575.

Bouvier, S. E., and Engel, S. A. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cerebral Cortex,* 2006, *16,* 183-191.

Bowers, D., Blonder, L. X., Feinberg, T., and Heilman, K. M. Differential impact of right and left hemisphere lesions on facial emotion and object imagery. *Brain,* 1991, *114,* 2593-2609.

Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience,* 2005, *8,* 1263-1268.

Bozarth, M. A. Physical dependence produced by central morphine infusions: An anatomical mapping study. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1994, *18,* 373-383.

Bozarth, M. A., and Wise, R. A. Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. *Journal of the American Medical Association,* 1985, *254,* 81-83.

Brackett, N. L., Ferrell, S. M., Aballa, T. C., Amador, M. J., et al. An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *Journal of Urology,* 1998, *159,* 1931-1934.

Bradbury, M. W. B. *The Concept of a Blood-Brain Barrier.* New York: John Wiley & Sons, 1979.

Bradley, D. C., Maxwell, M., Andersen, R. A., Banks, M. S., et al. Mechanisms of heading perception in primate visual cortex. *Science,* 1996, *273,* 1544-1547.

Brady, K. T., and Sinha, R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *American Journal of Psychiatry,* 2005, *162,* 1483-1493.

Brandon, N. J., Millar, J. K., Korth, C., et al. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *Journal of Neuroscience,* 2009, *29,* 12768-12775.

Braun, A. R , Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadry, F., et al. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science,* 1998, *279,* 91-95.

Braun, S. New experiments underscore warnings on maternal drinking. *Science,* 1996, *273,* 738-739.

Bray, G. A., Nielsen, S. J., and Popkin, B. M. Consump-tion of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition,* 2004, *79,* 537-543.

booksmedicos.org

Brecher, E. M. *Licit and Illicit Drugs*. Boston: Little, Brown & Co., 1972.

Bredel, M. Translating biological insights into clinical endpoints in neuro-oncology. *Lancet Oncology*, 2009, *10*, 928-929.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the brain and behavior. In *Behavioral Endocrinology*, edited by J. B. Becker, S. M. Breedlove, and D. Crews. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the human nervous system. *Annual Review of Psychology*, 1994, *45*, 389-418.

Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1997, *94*, 2569-2574.

Brem, S., Bach, S., Kucian, K., et al. Brain sensitivity to print emerges when children learn letter-speech sound correspondences. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2010, *107*, 7939-7964.

Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1995, *152*, 973-981.

Brennan, P. A., and Keverne, E. B. Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Current Biology*, 2004, *14*, R81-R89.

Brickner, R. M. *The Intellectual Functions of the Frontal Lobe: A Study Based Upon Observations of a Man After Partial Frontal Lobectomy*. New York: Macmillan, 1936.

Bridges, R. S., DiBiase, R., Loundes, D. D., and Doherty, P. C. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, 1985, *227*, 782-784.

Bridges, R. S., Rigero, B. A., Byrnes, E. M., Yang, L., et al. Central infusions of the recombinant human prolactin receptor antagonist, S179D-PRL, delay the onset of maternal behavior in steroid-primed, nulliparous female rats. *Endocrinology*, 2001, *142*, 730-739.

Bridges, R. S., Robertson, M. C., Shiu, R. P. C., Sturgis, J. D., et al. Central lactogenic regulation of maternal behavior in rats: Steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rat prolactin and rat placental lactogen I. *Endocrinology*, 1997, *138*, 756-763.

Britten, K. H., and van Wezel, R. J. Electrical microstimulation of cortical area MST biases heading perception in monkeys. *Nature Neuroscience*, 1998, *1*, 59-63.

Britton, D. R., Koob, G. F., Rivier, J., and Vale, W. Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sciences*, 1982, *31*, 363-367.

Broberger, C., de Lecea, L., Sutcliffe, J. G., and Hökfelt, T. Hypocretin/orexin and melanin concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: Relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, *402*, 460-474.

Broca, P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). *Bulletin de la Société Anatomique (Paris)*, 1861, *36*, 330-357.

Brolin, R. E. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *Journal of the American Medical Association*, 2002, *288*, 2793-2796.

Brown, A. M., Tekkök, S. B., and Ransom, B. R. Energy transfer from astrocytes to axons: The role of CNS glycogen. *Neurochemistry International*, 2004, *45*, 529-536.

Brown, A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 2006, *32*, 200-202.

Brown, A. S., and Derkits, E. J. Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 2010, *167*, 261-280.

Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 2004, *161*, 889-895.

Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Begg, M. D., et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1528-1533.

Brown, R. E., Stevens, D. R., and Haas, H. L. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*, 2001, *63*, 637-672.

Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., and Fox, P. T. Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 2005, *25*, 105-117.

Brown, T. H., Ganong, A. H., Kairiss, E. W., Keenan, C. L., et al. Long-term potentiation in two synaptic systems of the hippocampal brain slice. In *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches*, edited by J. H. Byrne and W. O. Berry. San Diego: Academic Press, 1989.

Brownell, H. H., Michel, D., Powelson, J., and Gardner, H. Surprise but not coherence: Sensitivity to verbal humor in right-hemisphere patients. *Brain and Language*, 1983, *18*, 20-27.

Brownell, H. H., Simpson, T. L., Bihrle, A. M., Potter, H. H., and Gardner, H. Appreciation of metaphoric alternative word meanings by left and right brain-damaged patients. *Neuropsychologia*, 1990, *28*, 173-184.

Brownell, W. E., Bader, C. R., Bertrand, D., and de-Ribaupierre, Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science*, 1985, *227*, 194-196.

Brüning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 2000, *289*, 2122-2125.

Brunson, K. L., Kramár, E., Lin, B., Chen, Y., et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 9328-9338.

booksmedicos.org

Bu, G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: Pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *10,* 333-344.

Buccino, G., Riggio, L., Melli, G., Binkofski, F., et al. Listening to action-related sentences modulates the activity of the motor system: A combined TMS and behavioral study. *Cognitive Brain Research,* 2005, *24,* 355-363.

Buccino, G., Vogt, S., Ritzi, A., Fink, G. R., et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event-related fMRI study. *Neuron,* 2004, *42,* 323-334.

Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Wu, J., Hazlett, E., et al. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sciences,* 1989, *45,* 1349-1356.

Buck, L. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of Neuroscience,* 1996, *19,* 517-544.

Buck, L., and Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell,* 1991, *65,* 175-187.

Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 7709-7717.

Budka, H., Almer, G., Hainfellner, J. A., Brücke, T., et al. The Austrian FFI cases. *Brain Pathology,* 1998, *8,* 554.

Bueler, H., Aguzzi, A., Sailer, A., Grenier, R. A., et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell,* 1993, *73,* 1339-1347.

Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H. J., Oechsner, M., et al. Pharmocologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. *Brain,* 2003, *126,* 451-461.

Bullivant, S. B., Sellergren, S. A., Stern, K., Spencer, N. A., et al. Women's sexual experience during the menstrual cycle: Identification of the sexual phase by noninvasive measurement of luteinizing hormone. *Journal of Sex Research,* 2004, *41,* 82-93.

Bunyard, L. B., Katzel, L. I., Busby-Whitehead, M. J., Wu, Z., et al. Energy requirements of middle-aged men are modifiable by physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1998, *68,* 1136-1142.

Burt, R. K., Loh, Y., Cohen, B., et al. Autologous non-myeloablative haemopoetic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase I/II study. *Lancet Neurology,* 2009, *8,* 244-253.

Busskamp, V., Duebel, J., Balya, D., et al. Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science,* 2010, *329,* 413-417.

Buxbaum, L. J., Glosser, G., and Coslett, H. B. Impaired face and word recognition without object agnosia. *Neuropsychologia,* 1999, *37,* 41-50.

Byne, W., Tobet, S., Mattiace, L. A., Lasco, M. S., et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: An investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 85-92.

Cabanac, M., and Lafrance, L. Facial consummatory responses in rats support the ponderostat hypothesis. *Physiology and Behavior,* 1991, *50,* 179-183.

Cadet, J. L., Jayanthi, S., and Deng, X. Speed kills: Cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB Journal,* 2003, *17,* 1775-1788.

Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., and McGaugh, J. L. The amygdala and emotional memory. *Nature,* 1995, *377,* 295-296.

Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., et al. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience,* 2000, *3,* 1077-1078.

Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., et al. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology,* 1996, *13,* 699-745.

Calvo-Merino, B., Grèzes, J., Glaser, D. E., et al. Seeing or doing? Influence of visual and motor familiarity in action observation. *Current Biology,* 2006, *16,* 1905-1910.

Campbell, R., Heywood, C. A., Cower, A., Regard, M., et al. Sensitivity to eye gaze in prosopagnosic patients and monkeys with superior temporal sulcus ablation. *Neuropsychologia,* 1990, *28,* 1123-1142.

Campeau, S., Hayward, M. D., Hope, B. T., Rosen, J. B., et al. Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear. *Brain Research,* 1991, *565,* 349-352.

Camperio-Ciani, A., Corna, F., and Capiluppi, C. Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity. *Proceedings of the Royal Society of London B,* 2004, *271,* 2217-2221.

Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R., et al. Recombinant mouse ob protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science,* 1995, *269,* 546-549.

Cannon, M., Jones, P. B., and Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1080-1092.

Cannon, T. D., Thompson, P. M., van Erp, T. G., et al. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2002, *99,* 3228-3233.

Cannon, W. B. The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative. *American Journal of Psychology,* 1927, *39,* 106-124.

Cape, E. G., and Jones, B. E. Effects of glutamate agonist versus procaine microinjections into the basal forebrain cholinergic cell area upon gamma and theta EEG activity and sleep-wake state. *European Journal of Neuroscience,* 2000, *12,* 2166-2184.

Carew, T. J. Development assembly of learning in Aplysia. *Trends in Neuroscience,* 1989, *12,* 389-394.

Carleton, A., Accolla, R., and Simon, S. A. Coding in the mammalian gustatory system. *Trends in Neuroscience,* 2010, *33,* 326-334.

booksmedicos.org

Carmichael, M. S., Humbert, R., Dixen, J., Palmisano, G., et al. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1987, *64,* 27-31.

Carpenter, C. R. Sexual behavior of free ranging rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). I: Specimens, procedures and behavioral characteristics of estrus. *Journal of Comparative Psychology,* 1942, *33,* 113-142.

Carr, C. E., and Konishi, M. Axonal delay lines for time measurement in the owl's brainstem. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1989, *85,* 8311-8315.

Carr, C. E., and Konishi, M. A circuit for detection of interaural time differences in the brain stem of the barn owl. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 3227-3246.

Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., et al. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2003, *100,* 5497-5502.

Carrera, M. R., Ashley, J. A., Parsons, L. H., Wirsching, P., et al. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature,* 1995, *378,* 727-730.

Carroll, F. I., Blouch, B. E., Pidaparthi, R. R., et al. Synthesis of mercapto-(+)-methamphetamine haptens and their use for obtaining improved epitope density on (+)-methamphetamine conjugate vaccines. *Journal of Medical Chemistry,* 2011, *54,* 5221-5228.

Carroll, R. C., Lissin, D. V., von Zastrow, M., Nicolol, R. A., et al. Rapid redistribution of glutamate receptors contributes to long-term depression in hippocampal cultures. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 454-460.

Carter, C. S. Hormonal influences on human sexual behavior. In *Behavioral Endocrinology,* edited by J. B. Becker, S. M. Breedlove, and D. Crews. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Carter, M. E., Yizhar, O., Chikahisa, S., et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience,* 2010, *13,* 1526-1533.

Cartoni, C., Yasumatsu, K., Ohkuri, T., et al. Taste preference for fatty acids is mediated by GPR40 and GPR120. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 8376-8382.

Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., et al. The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science,* 2009, *324,* 1084-1087.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. F., Taylor, A., et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science,* 2003, *301,* 386-389.

Castelli, F., Frith, C., Happé, F., and Frith, U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain,* 2002, *125,* 1839-1849.

Catani, M., Jones, D. K., and ffytche, D. H. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology,* 2005, *57,* 8-16.

Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., Martin, W. J., et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science,* 2000, *288,* 306-313.

Cavaco, S., Anderson, S. W., Allen, J. S., Castro-Caldas, A., et al. The scope of preserved procedural memory in amnesia. *Brain,* 2004, *127,* 1853-1867.

Cecil, J. E., Francis, J., and Read, N. W. Relative contributions of intestinal, gastric, oro-sensory influences and information to changes in appetite induced by the same liquid meal. *Appetite,* 1998, *31,* 377-390.

Cenci, M. A., Kalen, P., Mandel, R. J., and Bjoerklund, A. Regional differences in the regulation of dopamine and noradrenaline release in medial frontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen: A microdialysis study in the rat. *Brain Research,* 1992, *581,* 217-228.

Cerletti, U., and Bini, L. Electric shock treatment. *Bollettino ed Atti della Accademia Medica di Roma,* 1938, *64,* 36.

Cerny, E. H., and Cerny, T. Vaccines against nicotine. *Human Vaccines,* 2009, *5,* 200-205.

Chamberlain, M. C. Bevacizumab for the treatment of recurrent Glioblastoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology,* 2011, *5,* 117-129.

Chambers, R. A., Taylor, J. R., and Potenza, M. N. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry,* 2003, *160,* 1041-1052.

Chaminade, T., Meltzoff, A. N., and Decety, J. An fMRI study of imitation: Action representation and body schema. *Neuropsychologia,* 2005, *43,* 115-127.

Chan, J. L., Mun, E. C., Stovneva, V., Mantzoros, C. S., et al. Peptide YY levels are elevated after gastric bypass surgery. *Obesity,* 2006, *14,* 194-198.

Chandler, L. J., Harris, R. A., and Crews, F. T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Science,* 1998, *19,* 491-495.

Chaney, M. A. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian Journal of Anaesthology,* 1995, *42,* 891-903.

Changizi, M. A., Zhang, Q., Ye, H., and Shimojo, S. The structures of letters and symbols throughout human history are selected to match those found in objects in natural scenes. *American Naturalist,* 2006, *167,* E117-E139.

Chatterjee, S., and Callaway, E. M. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature,* 2003, *426,* 668-671.

Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell,* 1999, *98,* 437-451.

Chen, A. J. W., and D'Esposito, M. Traumatic brain injury: From bench to bedside to society. *Neuron,* 2010, *66,* 11-14.

Chen, G., Henter, I. D., and Manji, H. K. Presynaptic glutamatergic function in bipolar disorder. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 1007-1009.

Chen, J., Marmer, R., Pulles, A., Paredes, W., et al. Ventral tegmental microinjection of delta^9-tetrahydrocannabinol enhances ventral tegmental somatodendritic dopamine levels but not forebrain

booksmedicos.org

dopamine levels: Evidence for local neural action by marijuana's psychoactive ingredient. *Brain Research,* 1993, *621,* 65-70.

Chen, J., Paredes, W., Li, J., Smith, D., et al. Delta^9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology,* 1990, *102,* 156-162.

Chen, Y. C., Thaler, D., Nixon, P. D., Stern, C. E., et al. The functions of the medial premotor cortex. II: The timing and selection of learned movements. *Experimental Brain Research,* 1995, *102,* 461-473.

Chen, Y. W., and Dilsaver, S. C. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biological Psychiatry,* 1996, *39,* 896-899.

Chimowitz, M. I., Lynn, M. J, Derdeyn, C. P., et al. Standing versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *New England Journal of Medicine,* 2011, *365,* 993-1003.

Christensen, R., Kristensen, P. K., Bartels, E. M., et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet,* 2007, *370,* 1706-1713.

Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., et al. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits, *Nature,* 2010, *468,* 277-282.

Cho, M. M., DeVries, A. C., Williams, J. R., and Carter, C. S. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles *(Microtus ochrogaster). Behavioral Neuroscience,* 1999, *113,* 1071-1079.

Chou, I. H., and Narasimhan, K. Neurobiology of addiction. *Nature Neuroscience,* 2005, *8,* 1427.

Chou, T. C., Bjorkum, A. A., Gaus, S. E., Lu, J., et al. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 977-990.

Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J., et al. The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular Psychiatry,* 2008, *13,* 36-64.

Chung, S., Hopf, F. W., Nagasaki, H., et al. The melanin-concentrating hormone system modulates cocaine reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2009, *106,* 6772-6777.

Cipolotti, L., and Warrington, E. K. Does recognizing orally spelled words depend on reading? An investigation into a case of better written than oral spelling. *Neuropsychologia,* 1996, *34,* 427-440.

Cippitelli, A., Karlsson, C., Shaw, J. L., et al. Suppression of alcohol self-administration and reinstatement of alcohol seeking by melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCH1-R) antagonism in Wistar rats. *Psychopharmacology,* 2010, *211,* 367-375.

Clark, J. T., Kalra, P. S., Crowley, W. R., and Kalra, S. P. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulates feeding behavior in rats. *Endocrinology,* 1984, *115,* 427-429.

Clarke, S., Bellmann, A., Meuli, R. A., et al. Auditory agnosia and auditory spatial deficits following left hemispheric lesions: evidence for distinct processing pathways. *Neuropsychologia,* 2000, *38,* 797-807.

Cnattingius, S., Hultman, C. M., Dahl, M., and Sparen, P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. *Archives of General Psychiatry,* 1999, *56,* 634-638.

Cobb, S., and Rose, R. M. Hypertension, peptic ulcer, and diabetes in air traffic controllers. *Journal of the American Medical Association,* 1973, *224,* 489-492.

Coccaro, E. F., and Kavoussi, R. J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry,* 1997, *54,* 1081-1088.

Coccaro, E. F., Silverman, J. M., Klar, H. M., Horvath, T. B., and Siever, L. J. Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders. *Archives of General Psychiatry,* 1994, *51,* 318-324.

Cohen, C., Kodas, E., and Griebel, G. CB_1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 2005, *81,* 387-395.

Cohen, E. A. *Human Behavior in the Concentration Camp.* New York: W. W. Norton, 1953.

Cohen, S., Tyrrell, D. A. J., and Smith, A. P. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine,* 1991, *325,* 606-612

Cohen-Bendahan, C. C., Buitelaar, J. K., van Goozen, S. H. M., Orlebeke, J. F., et al. Is there an effect of prenatal testosterone on aggression and other behavioral traits? A study comparing same-sex and opposite-sex twin girls. *Hormones and Behavior,* 2005, *47,* 230-237.

Cohen-Bendahan, C. C., van de Beek, C., and Berenbaum S. A. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 2005, *29,* 353-384.

Colapinto, J. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl.* New York: Harper-Collins, 2000.

Cole, B. J., and Koob, G. F. Propranalol antagonizes the enhanced conditioned fear produced by corticotropin releasing factor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1988, *247,* 901-910.

Cole, J. Empathy needs a face. *Journal of Consciousness Studies,* 2001, *8,* 51-68.

Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell,* 1993, *72,* 971-983.

Connellan, J., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Batki, A., et al. Sex differences in human neonatal social perception. *Infant Behavior and Development,* 2000, *23,* 113-118.

Connolly, J. D., Andersen, R. A., and Goodale, M. A. fMRI evidence for a «parietal reach region» in the human brain. *Experimental Brain Research,* 2003, *153,* 140-145.

Conway, B. R., Moeller, S., and Tsao, D. Y. Specialized color modules in macaque extrastriate cortex. *Neuron,* 2007, *56,* 560-573.

booksmedicos.org

Coolen, L. M. Neural control of ejaculation. *Journal of Comparative Neurology*, 2005, *493*, 39-45.

Coolen, L. M., Allard, J., Truitt, W. A., and McKenna, K. E. Central regulation of ejaculation. *Physiology and Behavior*, 2004, *83*, 203-215.

Coolen, L. M., and Wood, R. I. Testosterone stimulation of the medial preoptic area and medial amygdala in the control of male hamster sexual behavior: Redundancy without amplification. *Behavioural Brain Research*, 1999, *98*, 143-153.

Cooper, J. A. A mechanism for inside-out lamination in the neocortex. *Trends in Neurosciences*, 2008, *32*, 113-119.

Coover, G. D., Murison, R., and Jellestad, F. K. Subtotal lesions of the amygdala: The rostral central nucleus in passive avoidance and ulceration. *Physiology and Behavior*, 1992, *51*, 795-803.

Copeland, B. J., and Pillsbury, H. C. Cochlear implantation for the treatment of deafness. *Annual Review of Medicine*, 2004, *55*, 157-167.

Corey, D. P., García-Añoveros, J., Holt, J. R., Kwan, K. Y., et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature*, 2004, *432*, 723-730.

Corkin, S., Amaral, D. G., González, R. G., Johnson, K. A., et al. H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 1997, *17*, 3964-3979.

Corkin, S., Sullivan, E. V., Twitchell, T. E., and Grove, E. The amnesic patient H. M.: Clinical observations and test performance 28 years after operation. *Society for Neuroscience Abstracts*, 1981, *7*, 235.

Corrigall, W. A., Coen, K. M., and Adamson, K. L. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Research*, 1994, *653*, 278-284.

Corwin, J. T., and Warchol, M. E. Auditory hair cells: Structure, function, development, and regeneration. *Annual Review of Neuroscience*, 1991, *14*, 301-333.

Cossu, G., Ledent, C., Fattore, L., Imperato, A., et al. Cannabinoid CB_1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research*, 2001, *118*, 61-65.

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., and Christie, L. A. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neuroscience*, 2007, *30*, 464-472.

Cottingham, S. L., and Pfaff, D. Interconnectedness of steroid hormone-binding neurons: Existence and implications. *Current Topics in Neuroendocrinology*, 1986, *7*, 223-249.

Cottone, P., Sabino, V., Roberto, M., et al. CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2009, *106*, 20016-20020.

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 2007, *56*, 399-413.

Courchesne, E., Redcay, E., Morgan, J. T., and Kennedy, D. P. Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*, 2005, *17*, 577-597.

Court, J., Bergh, C., and Södersten, P. Mandometer treatment of Australian patients with eating disorders. *Medical Journal of Australia*, 2008, *288*, 120-121.

Covington, H. E., and Miczek, K. A. Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine: Effects on behavioral sensitization and intravenous cocaine self-administration «binges.» *Psychopharmacology*, 2001, *158*, 388-398.

Cowey, A. The blindsight saga. *Experimental Brain Research*, 2010, *200*, 3-24.

Cowley, M. A., Smith, R. G., diano, S., Tschöp, M., et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 2003, *37*, 649-661.

Cox, A., Rutter, M., Newman, S., and Bartak, L. A comparative study of infantile autism and specific developmental language disorders. I: Parental characteristics. *British Journal of Psychiatry*, 1975, *126*, 146-159.

Cox, D., Meyers, E., and Sinha, P. Contextually evoked object-specific responses in human visual cortex. *Science*, 2004, *304*, 115-117.

Cox, J. J., Reimann, F., Nicholas, A. K., Thornton, G., et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*, 2006, *444*, 894-898.

Crane, G. E. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiatry Research Reports*, 1957, *8*, 142-152.

Creese, I., Burt, D. R., and Snyder, S. H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 1976, *192*, 481-483.

Criado, J. R., Sanchez-Alavez, M., Conti, B., Giacchino, J. L., et al. Mice devoid of prion protein have cognitive deficits that are rescued by reconstitution of PrP in neurons. *Neurobiology of Disease*, 2005, *19*, 255-265.

Crockett, M. J., Clark, L., Hauser, M. D., and Robbins, T. W. Serotonin selectively influences moral judgment and behavior through effects on harm aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2010, *107*, 17433-17438.

Crow, T. J. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 2007, *164*, 13-21.

Cubelli, R. A selective deficit for writing vowels in acquired dysgraphia. *Nature*, 1991, *353*, 258-260.

Culebras, A., and Moore, J. T. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 1989, *39*, 1519-1523.

Culham, J. C., and Kanwisher, N. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, *11*, 157-163.

booksmedicos.org

Culotta, E., and Koshland, D. E. NO news is good news. *Science,* 1992, *258,* 1862-1865.

Cummings, D. E. Ghrelin and the short and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology and Behavior,* 2006, *89,* 71-84.

Cunningham, J. T., Beltz, T. G., Johnson, R. F., and Johnson, A. K. The effects of ibotenate lesions of the median preoptic on experimentally induced and circadian drinking behaviours in rats. *Brain Research,* 1992, *580,* 325-330.

Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., and Vieta, E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders,* 2008, *110,* 1-15.

Dabbs, J. M., and Morris, R. Testosterone, social class, and antisocial behavior in a sample of 4,462 men. *Psychological Science,* 1990, *1,* 209-211.

Dai, S. S., Zhou, Y. G., Li, W., et al. Local glutamate level dictates adenosine A_{2A} receptor regulation of neuroinflammation and traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 5802-5810.

Dallos, P. The active cochlea. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 4575-4585.

Damasio, A. R., and Damasio, H. The anatomic basis of pure alexia. *Neurology,* 1983, *33,* 1573-1583.

Damasio, A. R., and Damasio, H. Hemianopia, hemiachromatopsia, and the mechanisms of alexia. *Cortex,* 1986, *22,* 161-169.

Damasio, A. R., Damasio, H., and Van Hoesen, G. W. Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology,* 1982, *32,* 331-341.

Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience,* 2000, *3,* 1049-1056.

Damasio, A. R., and Tranel, D. Nouns and verbs are retrieved with differentially distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1993, *90,* 4957-4960.

Damasio, A. R., Yamada, T., Damasio, H., Corbett, J., et al. Central achromatopsia: Behavioral, anatomic, and physiologic aspects. *Neurology,* 1980, *30,* 1064-1071.

Damasio, H. Neuroimaging contributions to the understanding of aphasia. In *Handbook of Neuropsychology, Vol. 2,* edited by F. Boller and J. Grafman. Amsterdam: Elsevier, 1989.

Damasio, H., and Damasio, A. R. The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain,* 1980, *103,* 337-350.

Damasio, H., Eslinger, P., and Adams, H. P. Aphasia following basal ganglia lesions: New evidence. *Seminars in Neurology,* 1984, *4,* 151-161.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., et al. The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science,* 1994, *264,* 1102-1105.

Damsma, G., Day, J., and Fibiger, H. C. Lack of tolerance to nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology,* 1989, *168,* 363-368.

Dani, J. A., and De Biasi, M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 2001, *70,* 439-446.

Dani, J. A., and Harris, R. A. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nature Neuroscience,* 2005, *8,* 1465-1470.

Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M. C., Colosimo, C., et al. Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia,* 1994, *32,* 1325-1341.

Daniels, D., Miselis, R. R., and Flanagan-Cato, L. M. Central neuronal circuit innervating the lordosis-producing muscles defined by transneuronal transport of pseudorabies virus. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 2823-2833.

Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., et al. Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience,* 2006, *9,* 28-30.

Darwin, C. *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* Chicago: University of Chicago Press, 1872/1965.

Davidson, D., Swift, R., and Fitz, E. Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1996, *20,* 732-739.

Davidson, S., and Giesler, G. J. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends in Neurosciences,* 2010, *33,* 550-558.

Davidson, S., Zhang, X., Khasabov, S. G., et al. Relief of itch by scratching: State-dependent inhibition of primate spinothalamic tract neurons. *Nature Neuroscience,* 2009, *12,* 544-546.

Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 2003, *29,* 587-593.

Davis, J. D., and Campbell, C. S. Peripheral control of meal size in the rat: Effect of sham feeding on meal size and drinking rate. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1973, *83,* 379-387.

Davis, J. O., and Bracha, H. S. Famine and schizophrenia: First-trimester malnutrition or second-trimester beriberi? *Biological Psychiatry,* 1996, *40,* 1-3.

Davis, J. O., Phelps, J. A., and Bracha, H. S. Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 1995, *21,* 357-366.

Davis, M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: Implications for animal models of anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences,* 1992, *13,* 35-41.

Daw, N. W. Colour-coded ganglion cells in the goldfish retina: Extension of their receptive fields by means of new stimuli. *Journal of Physiology (London),* 1968, *197,* 567-592.

Dawson, T. M., and Dawson, V. L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science,* 2003, *302,* 819-822.

booksmedicos.org

Day, J. J., Roitman, M. F., Wightman, R. M., and Carelli, R. M. Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 1020-1028.

de Castro, J. M. The control of eating behavior in free-living humans. In *Neurobiology of Food and Fluid Intake*, 2nd ed., edited by E. Stricker and S. Woods. New York: Plenum Publishers, 2004.

de Gelder, B. Towards the neurobiology of emotional body language. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, *7*, 242-249.

de Gelder, B., Vroomen, J., Pourtois, G., and Weiskrantz, L. Non-conscious recognition of affect in the absence of striate cortex. *Neuroreport*, 1999, *10*, 3759-3763.

De Jonge, F. H., Louwerse, A. L., Ooms, M. P., Evers, P., et al. Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Research Bulletin*, 1989, *23*, 483-492.

de Kloet, E. R., Joëls, M., and Holsboer, F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, *6*, 463-475.

De Ocampo, J., Foldvary, N., Dinner, D. S., and Golish, J. *Sleep Medicine*, 2002, *3*, 525-526.

de Ruiter, M. B., Oosterlaan, J., Veltman, D. J., et al. Similar hyporesponsiveness of the dorsomedial prefrontal cortex in problem gamblers and heavy smokers during an inhibitory control task. *Drug and Alcohol Dependence*, 2011, Epub ahead of print.

De Strooper, B. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active γ-secretase complex. *Neuron*, 2003, *38*, 9-12.

De Valois, R. L., Albrecht, D. G., and Thorell, L. Cortical cells: Bar detectors or spatial frequency filters? In *Frontiers in Visual Science*, edited by S. J. Cool and E. L. Smith. Berlin: Springer-Verlag, 1978.

De Valois, R. L., and De Valois, K. K. *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press, 1988.

De Valois, R. L., Thorell, L. G., and Albrecht, D. G. Periodicity of striate-cortex-cell receptive fields. *Journal of the Optical Society of America*, 1985 *2*, 1115-1123.

De Vries, T. J., and Schoffelmeer, A. N. M. Cannabinoid CB_1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2005, *26*, 420-426.

Deacon, S., and Arendt, J. Adapting to phase shifts. I. An experimental model for jet lag and shift work. *Physiology and Behavior*, 1996, *59*, 665-673.

Dealberto, M. J. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Medical Hypotheses*, 2007, *68*, 259-267.

Dean, P. Effects of inferotemporal lesions on the behavior of monkeys. *Psychological Bulletin*, 1976, *83*, 41-71.

Debanne, D., Gähwiler, B. H., and Thompson, S. M. Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1994, *91*, 1148-1152.

Debiec, J., Diaz-Mataix, L., Bush, D. E. A., et al. The amygdala encodes specific sensory features of an aversive reinforcer. *Nature Neuroscience*, 2010, *13*, 536-537.

Dehaene, S. *Reading in the Brain: The Science and Evolution of a Human Invention*. New York: Viking, 2009.

Dehaene, S., Nakamure, K., Jobert, A., et al. Why do children make mirror errors in reading? Neural correlates of mirror invariance in the visual word form area. *NeuroImage*, 2010, *49*, 1837-1848.

Dejerine, J. Contribution àl'étude anatomo-pathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales*, 1892, *4*, 61-90.

Del Cerro, M. C. R., Izquierdo, M. A. P., Rosenblatt, J. S., Johnson, B. M., et al. Brain 2-deoxyglucose levels related to maternal behavior-inducing stimuli in the rat. *Brain Research*, 1995, *696*, 213-220.

Delay, J., and Deniker, P. Le traitement des psychoses par une methode neurolytique derivée d'hibernothéraphie: Le 4560 RP utilisée seul une cure prolongée et continuée. *Comptes Rendus Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*, 1952a, *50*, 497-502.

Delay, J., and Deniker, P. 38 cas des psychoses traitées par la cure prolongée et continuée de 4560 RP. *Comptes Rendus du Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*, 1952b. *50*, 503-513.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 411-418.

DeLoache, J. S., Uttal, D. H., and Rosengren, K. S. Scale errors offer evidence for a perception-action dissociation early in life. *Science*, 2004, *304*, 1027-1029.

DeLong, G. R. Autism: New data suggest a new hypothesis. *Neurology*, 1999, *52*, 911-916.

DelParigi, A., Tschöp, M., Heiman, M. L., Salbe, A. D., et al. High circulating ghrelin: A potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, *87*, 5461-5464.

Dement, W. C. The effect of dream deprivation. *Science*, 1960, *131*, 1705-1707.

Démonet, J. F., Taylor, M. J., and Chaix, Y. Develop-mental dyslexia. *Lancet*, 2004, *363*, 1451-1460.

Deol, M. S., and Gluecksohn-Waelsch, S. The role of inner hair cells in hearing. *Nature*, 1979, *278*, 250-252.

Derdikman, D., and Moser, E. I. A manifold of spatial maps in the brain. *Trends in Cognitive Science*, 2010, *14*, 561-568.

Dérouesné, J., and Beauvois, M. F. Phonological processing in reading: Data from alexia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1979, *42*, 1125-1132.

Deurveilher, S., and Semba, K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: Implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*, 2005, *130*, 165-183.

booksmedicos.org

Deutsch, J. A., and Gonzalez, M. F. Gastric nutrient content signals satiety. *Behavioral and Neural Biology,* 1980, *30,* 113-116.

Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science,* 1992, *258,* 1946-1949.

Devilbiss, D. M., and Berridge, C. W. Cognition-enhancing doses of methylphenidate preferentially increase prefrontal cortex neuronal responsiveness. *Biological Psychiatry,* 2008. *64,* 626-635.

Devine, D. P., and Wise, R. A. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 1978-1984.

Dhaka, A., Uzzell, V., Dubin, A. E., et al. TRPV1 is activated by both acidic and basic pH. *Journal of Neuroscience,* 2009, *29,* 153-158.

Di Chiara, G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependency,* 1995, *38,* 95-137.

Di Ciano, P., Coury, A., Depoortere, R. Y., Egilmez, Y., et al. Comparison of changes in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during intravenous self-administration of cocaine or d-amphetamine. *Behavioural Pharmacology,* 1995, *6,* 311-322.

Di Marzo, V., and Matias, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience,* 2005, *8,* 585-589.

di Tomaso, E., Beltramo, M., and Piomelli, D. Brain cannabinoids in chocolate. *Nature,* 1996, *382,* 677-678.

Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., and Rose, G. M. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus,* 1999, *9,* 542-552.

Diamond, M., and Sigmundson, H. K. Sex reassignment ar birth: Long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine,* 1997, *151,* 298-304.

Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G. L., et al. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: Electrophysiological and biochemical evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1993, *90,* 7966-7969.

Diba, K., and Buzsáki, G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nature Neuroscience,* 2007, *10,* 1241-1242.

DiFiglia, M., Sena-Esteves, M., Chase, K., Sapp, E., et al. Therapeutic silencing of mutant huntingtin with siRNA attenuates striatal and cortical neuropathology and behavioral deficits. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 17204-17209.

Dijk, D. J., Boulos, Z., Eastman, C. I., Lewy, A. J., et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 2: Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms,* 1995, *10,* 113-125.

Dixon, A. K. The effect of olfactory stimuli upon the social behaviour of laboratory mice *(Mus musculus L.).* Doctoral dissertation, Birmingham University, Birmingham, England, 1973.

Dixon, A. K., and Mackintosh, J. H. Effects of female urine upon the social behaviour of adult male mice. *Animal Behaviour,* 1971, *19,* 138-140.

Doetsch, F., and Hen, R. Young and excitable: The function of new neurons in the adult mammalian brain. *Current Opinion in Neuroscience,* 2005, *15,* 121-128.

Dolan, R. P., and Schiller, P. H. Evidence for only depolarizing rod bipolar cells in the primate retina. *Visual Neuroscience,* 1989, *2,* 421-424.

Dôme, P., Kapitány, B., Ignits, G., and Rihmer, Z. Season of birth is significantly associated with the risk of completed suicide. *Biological Psychiatry,* 2010, *68,* 148-155.

Dominguez, J. M., Gil, M., and Hull, E. M. Preoptic glutamate facilitates male sexual behavior. *Journal of Neuroscience,* 2006, *26,* 1699-1703.

Donny, E. C., Caggiula, A. R., Knopf, S., and Brown, C. Nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology,* 1995, *122,* 390-394.

Dorries, K. M., Adkins, R. E., and Halpern, B. P. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androsteneone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain, Behavior, and Evolution,* 1997, *49,* 53-62.

Doty, R. L. Olfaction. *Annual Review of Psychology,* 2001, *52,* 423-452.

Dougherty, D. D., Baie, L., Gosgrove, G. R., Cassem, E. H., et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 269-275.

Douglass, J., McKinzie, A. A., and Couceyro, P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 2471-2481.

Downing, P. E., Chan, A. W. Y., Peelen, M. V., Dodds, C. M., et al. Domain specificity in visual cortex. *Cerebral Cortex,* 2005, *16,* 1453-1461.

Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M., and Kanwisher, N. A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science,* 2001, *293,* 2470-2473.

Drake, C. L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J. K., et al. Shift work sleep disorder: Prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep,* 2004, *27,* 1453-1462.

Drayna, D., Manichaikul, A., de Lange, M., Snieder, H., et al. Genetic correlates of musical pitch recognition in humans. *Science,* 2001, *291,* 1969-1972.

Dronkers, N. F. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature,* 1996, *384,* 159-161.

Dube, M. G., Kalra, S. P., and Kalra, P. S. Food intake elecited by central administration of orexins/hypocretins: Identification of hypothalamic sites of action. *Brain Research,* 1999, *842,* 473-477.

booksmedicos.org

Duchenne, G. B. *The Mechanism of Human Facial Expression.* Translated by R. A. Cuthbertson. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1990. (Original work published 1862.)

Dudek, S. M., and Bear, M. F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1992, *89,* 4363-4367.

Dukelow, S. P., DeSouza, J. F., Culham, J. C., van den Berg, A. V., et al. Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology,* 2001, *86,* 1991-2000.

Dulac, C., and Axel, R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell,* 1995, *83,* 195-206.

Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., Clark, C. G., et al. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *Americal Journal of Preventive Medicine,* 2005, *28,* 1-8.

Dupret, D., O'Niell, J., Pleydell-Bouverie, B., and Csicsvari, J. The organization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nature Neuroscience,* 2010, *13,* 995-1002.

Durie, D. J. Sleep in animals. In *Psychopharmacology of Sleep,* edited by D. Wheatley. New York: Raven Press, 1981.

Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry,* 2003, *53,* 871-878.

Duvarci, S., Popa, D., and Paré, D. Central amygdala activity during fear conditioning. *Journal of Neuroscience,* 2011, *31,* 289-294.

Dwyer, C. *Lancet* retracts MMR paper after GMC finds Andrew Wakefield guilty of dishonesty. *British Medical Journal,* 2010, *340,* c696.

Dykes, R. W. Parallel processing of somatosensory information: A theory. *Brain Research Reviews,* 1983, *6,* 47-115.

Eaton, W. W., Mortensen, P. B., and Frydenberg, M. Obstetric factors, urbanization and psychosis. *Schizophrenia Research,* 2000, *43,* 117-123.

Ebisawa, T., Uchiyama, M., Kajimura, N., Mishima, K., et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBRO Reports,* 2001, *2,* 342-346.

Eden, G. F., and Zeffiro, T. A. Neural systems affected in developmental dyslexia revealed by functional neuroimaging. *Neuron,* 1998, *21,* 279-282.

Edwards, D. P., Purpura, K. P., and Kaplan, E. Contrast sensitivity and spatial-frequency response of primate cortical neurons in and around the cytochrome oxidase blobs. *Vision Research,* 1995, *35,* 1501-1523.

Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F., Williams, J., et al. Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2003, *100,* 15241-15246.

Ehrsson, H. H., Spence, C., and Passingham, R. E. That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science,* 2004, *305,* 875-877.

Ehrsson, H. H., Wiech, K., Weiskopf, N., Dolan, R. J., and Passingham, R. E. Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 9828-9833.

Eichenbaum, H., Otto, T., and Cohen, N. J. The hippocampus: What does it do? *Behavioral and Neural Biology,* 1992, *57,* 2-36.

Eichenbaum, H., Stewart, C., and Morris, R. G. M. Hippocampal representation in spatial learning. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 331-339.

Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron,* 2009, *63,* 533-543.

Eisele, Y. S., Bolmont, T., Heikenwalder, M., et al. Induction of cerebral β-amyloidosis: Intracerebral versus systemic Aβ inoculation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1009, *106,* 12926-12931.

Ekman, P. *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village.* New York: Garland STPM Press. 1980.

Ekman, P. Facial expressions of emotion: An old controversy and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B,* 1992, *335,* 63-69.

Ekman, P., and Davidson, R. J. Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychological Science,* 1993, *4,* 342-345.

Ekman, P., and Friesen, W. V. Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology,* 1971, *17,* 124-129.

Ekman, P., Levenson, R. W., and Friesen, W. V. Autonomic nervous system activity distinguished between emotions. *Science,* 1983, *221,* 1208-1210.

El Mansari, M., and Blier, P. In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology,* 1997, *36,* 577-588.

El Mansari, M., Sakai, K., and Jouvet, M. Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Experimental Brain Research,* 1989, *76,* 519-529.

Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., et al. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport,* 1994, *5,* 2593-2507.

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science,* 1995, *270,* 305-307.

Elias, C. F., Lee, C., Kelly, J., Aschkenasi, C., et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron,* 1998a, *21,* 1375-1385.

Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., Tritos, N. A., et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *Journal of Comparative Neurology,* 1998b, *402,* 442-459.

booksmedicos.org

Elias, M. Serum cortisol, testosterone and testosterone binding globulin responses to competitive fighting in human males. *Aggressive Behavior,* 1981, *7,* 215-224.

Elmquist, J. K., Elias, C. F., and Saper, C. B. From lesions to leptin: Hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron,* 1999, *22,* 221-232.

Elsworth, J. D., Jentsch, J. D., Morrow, B. A., Redmond, D. E., et al. Clozapine normalizes prefrontal cortex dopamine transmission in monkeys subchronically exposed to phencyclidine. *Neuropsychopharmacology,* 2008, *33,* 491-496.

Endoh, M., Maiese, K., and Wagner, J. A. Expression of the neural form of nitric oxide synthase by CA1 hippocampal neurons and other central nervous system neurons. *Neuroscience,* 1994, *63,* 679-689.

Enggasser, J. L., and de Wit, H. Haloperidol reduces stimulant and reinforcing effects of ethanol in social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 2001, *25,* 1448-1456.

Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Jons, P. H., et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults: A [fluorine^{18}]fluorodopa positron emission tomographic study. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 5901-5907.

Ernulf, K. E., Innala, S. M., and Whitam, F. L. Biological explanation, psychological explanation, and tolerance of homosexuals: A cross-national analysis of beliefs and attitudes. *Psychological Reports,* 1989, *248,* 183-188.

Ersche, K. D., Barnes, A., Jones, P. S., et al. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain,* 2011, *134,* 2013-2024.

Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *NeuroImage,* 2007, *36,* T164-T173.

Eslinger, P. J., and Damasio, A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology,* 1985, *35,* 1731-1741.

Esselink, R. A., de Bie, R. M., de Haan, R. J., et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. *Neurology,* 2009, *73,* 151-153.

Everson, C. A., and Wehr, T. A. Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat. *American Journal of Physiology,* 1993, *264,* R376-R387.

Farber, N. B., Wozniak, D. F., Price, M. T., Labruyere, J., et al. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: Potential relevance to schizophrenia? *Biological Psychiatry,* 1995, *38,* 788-796.

Farina, C., Weber, M. S., Meinl, E., Wekerle, H., et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: Update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurology,* 2005, *4,* 567-575.

Farlow, M., Murrell, J., Ghetti, B., Unverzagt, F., et al. Clinical characteristics in a kindred with early-onset Alzheimers-disease and their linkage to a G→T change at position-2149 of amyloid precursor protein gene. *Neurology,* 1994, *44,* 105-111.

Farooqi, I. S., and O'Rahilly, S. Monogenic obesity in humans. *Annual Review of Medicine,* 2005, *56,* 443-458.

Farrell, M. J., Egan, G. F., Zamarripa, F., Shade, R., et al. Unique, common, and interacting cortical correlates of thirst and pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 2416-2421.

Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Zulian, L., et al. Newborns' preference for face-relevant stimuli: Effects of contrast polarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2005, *102,* 17245-17250.

Feder, H. H. Estrous cyclicity in mammals. In *Neuroendocrinology of Reproduction,* edited by N. T. Adler. New York: Plenum Press, 1981.

Feinle, C., Grundy, D., and Read, N. W. Effects of duodenal nutrients on sensory and motor responses of the human stomach to distension. *American Journal of Physiology,* 1997, *273,* G721-G726.

Fenoglio, K. A., Chen, Y., and Baram, T. Z. Neuroplas-ticity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis early in life requires recurrent recruitment of stress-regulation brain regions. *Journal of Neuroscience,* 2006, *26,* 2434-2442.

Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T. G., and Mishkin, M. Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2001, *98,* 4196-4201.

Ferris, C. F., Kulkarni, P., Sullivan, J. M., Harder, J. A., et al. Pup suckling is more rewarding than cocaine: Evidence from functional magnetic resonance imaging and three-dimensional computational analysis. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 149-156.

Fettiplace, R., and Hackney, C. M. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2006, *7,* 19-29.

Fibiger, H. C. The dopamine hypothesis of schizophrenia and mood disorders: Contradictions and speculations. In *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action,* edited by P. Willner and J. Scheel-Krüger. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1991.

Field, T., Woodson, R., Greenberg, R., and Cohen, D. Discrimination and imitation of facial expressions in neonates. *Science,* 1982, *218,* 179-181.

Fietz, S. A., Kelava, I., Vogt, J., et al. OSVZ progenitors of human and ferret neocortex are epithelial-like and expand by integrin signaling. *Nature Neuroscience,* 2010, *13,* 690-699.

Fieve, R. R. The clinical effects of lithium treatment. *Trends in Neurosciences,* 1979, *2,* 66-68.

Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function.* New York: Oxford University Press, 1994.

Finger, T. E., Danilova, V., Barrows, J., Bartel, D. L., et al. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science,* 2005, *310,* 1495-1499.

Firestein, S., Zufall, F., and Shepherd, G. M. Single odor-sensitive channels in olfactory receptor neurons are also gated by cyclic nucleotides. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 3565-3572.

booksmedicos.org

Fischer, H., Andersson, J. L. R., Furmark, T., and Fredrikson, M. Brain correlates of an unexpected panic attack: A human positron emission tomographic study. *Neuroscience Letters,* 1998, *251,* 137-140.

Fisher, C., Byrne, J., Edwards, A., and Kahn, E. A psychophysiological study of nightmares. *Journal of the American Psychoanalytic Association,* 1970, *18,* 747-782.

Fisher, C., Gross, J., and Zuch, J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep: Preliminary report. *Archives of General Psychiatry,* 1965, *12,* 29-45.

Fisher, S. E. Genetic susceptibility to stuttering. *New England Journal of Medicine,* 2010, *362,* 750-752.

Fiske, A. P., and Haslam, N. Is obsessive-compulsive disorder a pathology of the human disposition to perform socially meaningful rituals? Evidence of similar content. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 1997, *185,* 211-222.

Fitzgerald, P. Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy: Complementary or competitive therapeutic options in depression? *Australas Psychiatry,* 2004, *12,* 234-238.

Fitzpatrick, D., Itoh, K., and Diamond, I. T. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey *(Saimiri sciureus). Journal of Neuroscience,* 1983, *3,* 673-702.

Flaum, M., and Andreasen, N. C. Diagnostic criteria for schizophrenia and related disorders: Options for DNS-IV. *Schizophrenia Bulletin,* 1990, *17,* 27-49.

Fleming, A. S., Corter, C., Stallings, J., and Steiner, M. Testosterone and prolactin are associated with emotional responses to infant cries in new fathers. *Hormones and Behavior,* 2002, *542,* 399-413.

Fleming, A. S., and Rosenblatt, J. S. Maternal behavior in the virgin and lactating rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1974, *86,* 957-972.

Flier, J. S. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1998, *83,* 1407-1413.

Flock, A. Physiological properties of sensory hairs in the ear. In *Psychophysics and Physiology of Hearing,* edited by E. F. Evans and J. P. Wilson. London: Academic Press, 1977.

Flood, J. F., and Morley, J. E. Increased food intake by neuropeptide Y is due to an increased motivation to eat. *Peptides,* 1991, *12,* 1329-1332.

Flores, R., Hirota, Y., Armstrong, B., et al. DISC1 regulates synaptic vesicle transport via a lithium-sensitive pathway. *Neuroscience Research,* 2011, *71,* 71-77.

Flynn, F. W., and Grill, H. J. Insulin elicits ingestion in decerebrate rats. *Science,* 1983, *221,* 188-190.

Fogel, S. M., and Smith, C. T. The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 2011, *35,* 1154-1165.

Fombonne, E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry,* 2005, *66* (Suppl. 10), 3-8.

Fontana, A., Gast, H., Reigh, W., et al. Narcolepsy: Autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? *Brain,* 2010, *133,* 1300-1311.

Forget, B., Pushparaj, A., and Le Foll, B. Granular insular cortex inactivation as a novel therapeutic strategy for nicotine addiction. *Biological Psychiatry,* 2010, *68,* 265-271.

Forno, L. S. Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology,* 1996, *55,* 259-272.

Fort, O., Bassetti, C. L., and Luppi, P. H. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *European Journal of Neuroscience,* 2009, *29,* 1741-1753.

Foster, D. L., and Nagatani, S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: Role in timing puberty. *Biology of Reproduction,* 1999, *60,* 205-215.

Foundas, A. L., Bollich, A. M., Feldman, J., Corey, D. M., et al. M. Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology,* 2004, *63,* 1640-1646.

Fowler, C., Lu, Q., Johnson, P. M., et al. Habenular α5 nicotinic receptor subunit signaling controls nicotine intake. *Nature,* 2011, *471,* 597-601.

Frankle, W. G., Lombardo, I., New, A. S., Goodman, M., et al. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: A positron emission study with [^{11}C]McN 5652. *American Journal of Psychiatry,* 2005, *162,* 915-923.

Franklin, T. R., Acton, P. D., Maldjian, J. A., Gray, J. D., et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological Psychiatry,* 2002, *51,* 134-142.

Freed, C. R. Will embryonic stem cells be a useful source of dopamine neurons for transplant into patients with Parkinson's disease? *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2002, *99,* 1755-1757.

Freedman, M. S., Lucas, R. J., Soni, B., von Schantz, M., et al. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science,* 1999, *284,* 502-504.

Freedman, R. Psychiatrists' role in the health of the pregnant mother and the risk for schizophrenia in her offspring. *American Journal of Psychiatry,* 2010, *167,* 239-240.

Frendl, A., and Csiba, L. Pharmacological and non-pharmacological recanalization strategies in acute ischemic stroke. *Frontiers in Neurology,* 2011, *2,* 1-11.

Frenette, E. REM sleep behavior disorder. *Medical Clinics of North America,* 2010, *94,* 593-614.

Frey, S. H., Vinton, D., Norlund, R., and Grafton, S. T. Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Cognitive Brain Research,* 2005, *23,* 397-405.

Frey, U., Krug, M., Reymann, K. G., and Matthies, H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks

booksmedicos.org

late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Research,* 1988, *452,* 57-65.
Frey, U., and Morris, R. G. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature,* 1997, *385,* 533-536.
Fridriksson, F., Moss, J., Davis, B , et al. Motor speech perception modulates the cortical language areas. *NeuroImage,* 2008, *41,* 605-613.
Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 3656-3666.
Friedman, M. I., and Bruno, J. P. Exchange of water during lactation. *Science,* 1976, *191,* 409-410.
Friedman, M. I., Horn, C. C., and Ji, H. Peripheral signals in the control of feeding behavior. *Chemical Senses,* 2005, *30* (Suppl. 1), i182-i183.
Frisch, R. E. Body fat, menarche, fitness and fertility. In *Adipose Tissue and Reproduction,* edited by R. E. Frisch. Basel: S. Karger, 1990.
Frith, U., Morton, J., and Leslie, A. M. The cognitive basis of a biological disorder: Autism. *Trends in Neuroscience,* 1991, *14,* 433-438.
Fry, J. M Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology,* 1998, *50,* S43-S48.
Fu, H. J., Liu, B., Frost, J. L., and Lemere, C. A. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease. *CNS and Neurological Disorders: Drug Targets,* 2010, *9,* 197-206.
Fudala, P. J , Bridge, T. P., Herbert, S., Williford, W. O., et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New England Journal of Medicine,* 2003, *349,* 949-958.
Fukuwatari, T., Shibata, K., Igushi, K., Saeki, T., et al. Role of gustation in the recognition of oleate and triolein in anomic rats. *Physiology and Behavior,* 2003, *78,* 579-583.
Fullerton, C. S., Ursano, R. J., Epstein, R. S., Crowley, B., et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *American Journal of Psychiatry,* 2001, *158,* 1485-1491.
Fulton, J. F. *Functional Localization in Relation to Frontal Lobotomy.* New York: Oxford University Press, 1949.
Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 2004, *75,* 834-839.
Gagliardo, A., Ioalè, P., and Bingman, V. P. Homing in pigeons: The role of the hippocampal formation in the representation of landmarks used for navigation. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 311-315.
Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clémenceau, S., et al. Direct intracranial, fmri, and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron,* 2006, *50,* 191-204.
Gajdusek, D. C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science,* 1977, *197,* 943-960.
Galen. *De Usu Partium.* Translated by M. T. May. Ithaca, N.Y.: Cornell University Press, 1968.
Gallassi, R., Morreale, A., Montagna, P., Cortelli, P., et al. Fatal familial insomnia: Behavioral and cognitive features. *Neurology,* 1996, *46,* 935-939.
Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., and Rizzolatti, G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain,* 1996, *119,* 593-609.
Gangestad, S. W., and Thornhill, R. Human oestrus. *Proceedings of the Royal Society B,* 2008, *275,* 991-1000.
Garavan, H., and Stout, J. C. Neurocognitive insights into substance abuse. *Trends in Cognitive Sciences,* 2005, *9,* 195-201.
Garcia-Falgueras, A., and Swaab, D. F. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: Relationship to gender identity. *Brain,* 2008, *131,* 3132-3146.
Garcia-Velasco, J., and Mondragon, M. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,* 1991, *39,* 561-563.
Gardner, H., Brownell, H. H., Wapner, W., and Michelow, D. Missing the point: The role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials. In *Cognitive Processing in the Right Hemisphere,* edited by E. Perieman. New York: Academic Press, 1983.
Gariano, R. F., and Groves, P. M. Burst firing induced in midbrain dopamine neurons by stimulation of the medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *Brain Research,* 1988, *462,* 194-198.
Garrido, L., Eisner, F., McGettigan, C., et al. Developmental phonagnosia: A selective deficit of vocal identity recognition. *Neuropsychology,* 2009, *47,* 123-131.
Gastfriend, D. T. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 2011, *1216,* 144-166.
Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J. C., and Anderson, A. W. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature Neuroscience,* 2000, *3,* 191-197.
Gauthier, I., Tarr, M. J., Anderson, A. W., Skudlarski, P., et al. Activation of the middle fusiform «face area» increases with expertise in recognizing novel objects. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 568-573.
Gazzaniga, M. Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2005, *6,* 653-659.
Gazzaniga, M. S., and LeDoux, J. E. *The Integrated Mind.* New York: Plenum Press, 1978.
Geary, N. Cocaine: Animal research studies. In *Cocaine Abuse: New Directions in Treatment and Research,* edited by H. I. Spitz and J. S. Rosecan. New York: Brunner-Mazel, 1987.
Gentilucci, M. Grasp observation influences speech production. *European Journal of Neuroscience,* 2003, *17,* 179-184.
George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A., et al. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Archives of Neurology,* 1996, *53,* 665-670.
Gerashchenko, D., Blanco-Centurion, C., Greco, M. A., and Shiromani, P. J. Effects of lateral hypothalamic

booksmedicos.org

lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience*, 2003, *116*, 223-235.

Gerashchenko, D., Chou, T. C., Blanco-Centurion, C. A., Saper, C. B., and et al. Effects of lesions of the histaminergic tuberomammillary nucleus on spontaneous sleep in rats. *Sleep*, 2004, *27*, 1275-1281.

Gerashchenko, D., Kohls, M. D., Greco, M., Waleh, N. S., et al. Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 7273-7283.

Gerbino, L., Oleshansky, M., and Gershon, S. Clinical use and mode of action of lithium. In *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, edited by M. A. Lipton, A. DiMascio, and K. F. Killam. New York: Raven Press, 1978.

Gerfen, C. R. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends in Neuroscience*, 2000, *23(Suppl.)*, S64-S70.

Gerhand, S. Routes to reading: A report of a non-semantic reader with equivalent performance on regular and exception words. *Neuropsychologia*, 2001, *39*, 1473-1484.

Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., et al. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*, 1997, *120*, 1587-1602.

Gershon, E. S., Bunney, W. E., Leckman, J., Van Eerdewegh, M., et al. The inheritance of affective disorders: A review of data and hypotheses. *Behavior Genetics*, 1976, *6*, 227-261.

Geschwind, N., Quadfasel, F. A., and Segarra, J. M. Isolation of the speech area. *Neuropsychologia*, 1968, *6*, 327-340.

Gessa, G. L., Muntoni, F., Collu, M., Vargiu, L., et al. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research*, 1985, *348*, 201-204.

Getchell, T. V., Kwong, K., Saunders, C. P., et al. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in *ob/ob* mice. *Physiology and Behavior*, 2006, *87*, 848-856.

Getz, L. L., and Carter, C. S. Prairie-vole partnerships. *American Scientist*, 1996, *84*, 56-62.

Ghilardi, J. R., Röhrich, H., Lindsay, T. H., Sevcik, M. A., et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 3126-3131.

Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Garvey, M. A., Perlmutter, S., et al. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*, 2000, *157*, 281-283.

Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Kruesi, M. J. P., Parker, C., et al. Sydenham's chorea: Magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology*, 1995, *45*, 2199-2202.

Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 2002, *5*, 1242-1247.

Gillespie, P. G. Molecular machinery of auditory and vestibular transduction. *Current Opinion in Neurobiology*, 1995, *5*, 449-455.

Gillette, M. U., and McArthur, A. J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behavioural Brain Research*, 1995, *73*, 135-139.

Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., et al. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 1222-1223.

Givens, B., and McMahon, K. Ethanol suppresses the induction of long-term potentiation in vivo. *Brain Research*, 1995, *688*, 27-33.

Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Post, A., et al. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1987, *1*, 7-20.

Glaser, R., Sheridan, J., Malarkey, W. B., et al. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosomatic Medicine*, 2000, *62*, 804-807.

Glaum, S. R., Hara, M., Bindokas, V. P., Lee, C. C., et al. Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Molecular Pharmacology*, 1996, *50*, 230-235.

Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. F., Andermann, F., et al. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 1982, *12*, 129-144.

Goate, A. M. Monogenetic determinants of Alzheimer's disease: APP mutations. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1998, *54*, 897-901.

Godfrey, P. A., Malnic, B., and Buck, L. The mouse olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 2156-2161.

Goeders, N. E., Lane, J. D., and Smith, J. E. Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 1984, *20*, 451-455.

Goedert, M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Review Neuroscience*, 2001, *2*, 492-501.

Goedert, M., and Spillantini, M. G. Tau mutations in fronto-temporal dementia FTDP-17 and their relevance for Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, *1502*, 110-121.

Goel, V., and Dolan, R. J. The functional anatomy of humor: Segregating cognitive and affective components. *Nature Neuroscience*, 2001, *4*, 237-238.

Goel, V., and Dolan, R. J. Social regulation of affective experience of humor. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, *19*, 1574-1580.

Golarai, G., Ghahremani, D. G., Whitfield-Gabrieli, S., Reiss, A., et al. Differential development of high-level visual cortex correlated with category-specific recognition memory. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 512-522.

Golarai, G., Hong, S., Haas, B. W., et al. The fusiform face area is enlarged in Williams syndrome. *Journal of Neuroscience*, 2010, *30*, 6700-3712.

Golby, A. J., Gabrieli, J. D., Chiao, J. Y., and Eberhardt, J. L. Differential responses in the fusiform region to same-

booksmedicos.org

race and other-race faces. *Nature Neuroscience,* 2001, *4,* 845-850.

Goldberg, R. F., Perfetti, C. A., and Schneider, W. Perceptual knowledge retrieval activates sensory brain regions. *Journal of Neuroscience,* 2006, *26,* 4917-4921.

Goldman, D., Oroszi, G., and Ducci, F. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics,* 2005, *6,* 521-532.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex,* 2001, *11,* 490-497.

Golgi, C. *Opera Omnia, Vols. I and II.* Milan: Hoepli, 1903.

Golombek, D. A., and Rosenstein, R. E. Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews,* 2010, *90,* 1063-1102.

González, M. M., and Aston-Jones, G. Circadian regulation of arousal: role of the noradrenergic locus coeruleus system and light exposure. *Sleep,* 2006, *29,* 1327-1336.

González, M. M., and Aston-Jones, G. Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2008, *105,* 4898-4903.

Goodale, M. A., Meenan, J. P., Bülthoff, H. H., Nicolle, D. A., et al. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology,* 1994, *4,* 604-610.

Goodale, M. A., and Milner, A. D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neuroscience,* 1992, *15,* 20-25.

Goodale, M. A., and Westwood, D. A. An evolving view of duplex vision: Separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Current Opinion in Neurobiology,* 2004, *14,* 203-211.

Goodglass, H., and Kaplan, E. *Assessment of Aphasia and Related Disorders.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.

Goodman, W. K., Foote, K. D., Greenberg, B. D., et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: Pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 535-542.

Gooley, J. J., Lu, J., Fischer, D., and Saper, C. B. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *Journal of Neuroscience,* 2003, *23,* 7093-7106.

Gooren, L. The biology of human psychosexual differentiation. *Hormones and Behavior,* 2006, *50,* 589-601.

Gordon, H. W., and Sperry, R. Lateralization of olfactory perception in the surgically separated hemispheres in man. *Neuropsychologia,* 1969, *7,* 111-120.

Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., and Feldman, R. Prolactin, oxytocin, and the development of paternal behavior across the first six months of fatherhood. *Hormones and Behavior,* 2010, *58,* 513-518.

Gosselin, N., Peretz, I., Noulhiane, M., Hasboun, D., et al. Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision. *Brain,* 2005, *128,* 628-640.

Gottesman, I. I., and Bertelsen, A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 867-872.

Gottesman, I. I., and Shields, J. *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle.* New York: Cambridge University Press, 1982.

Gottfried, J. A., Winston, J. S., and Dolan, R. J. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron,* 2006, *49,* 467-479.

Gotti, C., Guiducci, S., Tedesco, V., et al. Nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic pathway: primary role of ventral tegmental area alpha6beta2* receptors in mediating systemic nicotine effects on dopamine release, locomotion, and reinforcement. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 5311-5325.

Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 260-265.

Gouras, P. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology,* 1968, *199,* 533-538.

Graber, G. C., and Kristal, M. B. Uterine distention facilitates the onset of maternal beahvior in pseudopregnant but not in cycling rats. *Physiology and Behavior,* 1977, *19,* 133-137.

Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, et al. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science,* 2009, *324,* 354-359.

Grados, M. A., Riddle, M. A., Samuels, J. F., Liang, K. Y., et al. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: The Hopkins OCD Family Study. *Biological Psychiatry,* 2001, *50,* 559-565.

Grafton, S. T. Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Current Opinion in Neurobiology,* 2004, *14,* 715-719.

Graybiel, A. M. Basal ganglia: New therapeutic approaches to Parkinson's disease. *Current Biology,* 1996, *6,* 368-371.

Graziano, M. S. A., and Allalo, T. N. Mapping behavioral repertoire onto the cortex. *Neuron,* 2007, *56,* 239-251.

Gréco, B., Edwards, D. A., Zumpe, D., and Clancy, A. N. Androgen receptor and mating-induced Fos immunoreactivity are co-localized in limbic and midbrain neurons that project to the male rat medial preoptic area. *Brain Research,* 1998, *781,* 15-24.

Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., Darley, J. M., et al. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science,* 2001, *293,* 2105-2108.

Gregg, T. R., and Siegel, A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,* 2001, *25,* 91-240.

Grelotti, D. J., Gauthier, I., and Schultz, R. T. Social interest and the development of cortical face specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology,* 2002, *40,* 213-225.

Grelotti, D. J., Klin, A. J., Gauthier, I., Skudlarski, P., et al. fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. *Neuropsychologia,* 2005, *43,* 373-385.

booksmedicos.org

Grill, H. J., and Kaplan, J. M. Caudal brainstem participates in the distributed neural control of feeding. In *Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 10: Neurobiology of Food and Fluid Intake*, edited by E. Stricker. New York: Plenum Press, 1990.

Grill-Spector, K., Knouf, N., and Kanwisher, N. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*, 2004, *7*, 555-561.

Grill-Spector, K., and Malach, R. The human visual cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 2004, *27*, 649-677.

Gross, C. G. Visual functions of inferotemporal cortex. In *Handbook of Sensory Physiology, Vol. 7: Central Processing of Visual Information*, edited by R. Jung. Berlin: Springer-Verlag, 1973.

Grossman, E. D., Battelli, L., and Pascual-Leone, A. Repetitive TMS over posterior STS disrupts perception of biological motion. *Vision Research*, 2005, *45*, 2847-2853.

Grossman, E. D., and Blake, R. Brain activity evoked by inverted and imagined biological motion. *Vision Research*, 2001, *41*, 1475-1482.

Grossman, E. D., Donnelly, M., Price, R., Pickens, D., et al. Brain areas involved in perception of biological motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, *12*, 711-720.

Groves, D. A., and Brown, V. J. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, *29*, 493-500.

Grunhaus, L., Shipley, J. E., Eiser, A., Pande, A. C., et al. Sleep-onset rapid eye movement after electroconvulsive therapy is more frequent in patients who respond less well to electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 1997, *42*, 191-200.

Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 2010a, *67*, 692-694.

Guastella, A. J., Richardson, R., Lovibond, P. F., et al. A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 2010b, *63*, 544-549.

Guehl, D., Benazzouz, A., Aouizerate, B., Cuny, E., et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biological Psychiatry*, 2008, *63*, 557-562.

Guilleminault, C., Wilson, R. A., and Dement, W. C. A study on cataplexy. *Archives of Neurology*, 1974, *31*, 255-261.

Gulevich, G., Dement, W. C., and Johnson, L. Psychiatric and EEG observations on a case of prolonged (264 hours) wakefulness. *Archives of General Psychiatry*, 1966, *15*, 29-35.

Gurd, J. M., and Marshall, J. C. Cognition: Righting reading. *Current Biology*, 1993, *3*, 593-595.

Guridi, J., and Obeso, J. A. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: Reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain*, 2001, *124*, 5-19.

Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 1996, *40*, 1091-1099.

Gutiérrez-Galve, L., Wheeler, Kingshott, C. A. M., Altmann, D. R., et al. Changes in the frontotemporal cortex and cognitive correlates in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry*, 2010, *68*, 51-60.

Gutin, B., Owens, S., Okuyama, T., Riggs, S., et al. Effect of physical training and its cessation on percent fat and bone density of children with obesity. *Obesity Research*, 1999, *7*, 208-214.

Gvilia, I., Xu, F., McGinty, D., and Szymusiak, R. Homeostatic regulation of sleep: A role for preoptic area neurons. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 9426-9433.

Haarmeier, T., Thier, P., Repnow, M., and Petersen, D. False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature*, 1997, *389*, 849-852.

Haas, R. H. Thiamin and the brain. *Annual Review of Nutrition*, 1988, *8*, 483-515.

Habib, M. The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain*, 2000, *123*, 2373-2399.

Hacke, W., Albers, G., Al-Rawi, Y., Bogousslavsky, J., et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005, *36*, 66-73.

Hackett, R. A., Preuss, T. M., and Kaas, J. H. Architec-tonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans. *Journal of Comparative Neurology*, 2001, *441*, 197-222.

Hadjikhani, N., and de Gelder, B. Seeing fearful body expressions activates the fusiform cortex and amygdala. *Current Biology*, 2003, *13*, 2201-2205.

Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., and Tager-Flusberg, H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, 2006, *16*, 1276-1282.

Hadjikhani, N., Liu, A. K., Dale, A. M., Cavanagh, P., et al. Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nature Neuroscience*, 1998, *1*, 235-241.

Hadjipanayis, C. G., and Van Meir, E. G. Tumor initiating cells in malignant gliomas: Biology and implications for therapy. *Journal of Molecular Medicine*, 2009, *87*, 363-374.

Häfner, H., Riecher-Rössler, A., An Der Heiden, W., et al. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 1993, *23*, 925-940.

Hague, S. M., Klaffke, S., and Bandmann, O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2005, *76*, 1058-1063.

Hahn, T. M., Breininger, J. F., Baskin, D. G., and Schwartz, M. W. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature Neuroscience*, 1998, *1*, 271-272.

Hainer, V., Stunkard, A., Kunesova, M., Parizkova, J., et al. A twin study of weight loss and metabolic efficiency.

booksmedicos.org

International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 2001, *25*, 533-537.

Hajak, G., Clarenbach, P., Fischer, W., Haase, W., et al. Effects of hypnotics on sleep quality and daytime well-being: Data from a comparative multicentre study in outpatients with insomnia. *European Psychiatry*, 1995, *10* (Suppl. 3), 173S-179S.

Halaas, J. L., Gajiwala, K. D., Maffei, M., Cohen, S. L., et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, *269*, 543-546.

Halassa, M. M., Florian, C., Fellin, T., et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*, 2009, *61*, 213-219.

Halgren, E. Walter, R. D., Cherlow, D. G., and Crandall, P. E. Mental phenomena evoked by electrical stimultion of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain*, 1978, *101*, 83-117.

Halpern, M. The organization and function of the vomeronasal system. *Annual Review of Neuroscience*, 1987, *10*, 325-362.

Halsband, U., and Freund. H. J. Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain*, 1990, *113*, 207-222.

Hamet, P., and Tremblay, J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2005, *54*, 10-15.

Hamilton, L. D., and Meston, C. M. The effects of partner togetherness on salivary testosterone in women in long distance relationships. *Hormones and Behavior*, 2010, *57*, 198-202.

Hampson, R. E., and Deadwyler, S. A. Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 8932-8942.

Hansen, D. V., Lui, J. H., Parker, P. R., and Kriegstein, A. R. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*, 2010, *464*, 554-561.

Hardy, J. Amyloid, the presinilins and Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience*, 1997, *4*, 154-159.

Harmon, L. D., and Julesz, B. Masking in visual recognition: Effects of two-dimensional filtered noise. *Science*, 1973, *180*, 1194-1197.

Harris, G. W., and Jacobsohn, D. Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 1951-1952, *139*, 263-267.

Harrison, Y., and Horne, J. A. Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *Journal of Sleep Research*, 1998, *7*, 95-100.

Harrison, Y., and Horne, J. A. One night of sleep loss impairs innovative thinking and flexible decision-making. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 1999, *78*, 128-145.

Hart, B. L. Hormones, spinal reflexes, and sexual behaviour. In *Determinants of Sexual Behaviour*, edited by J. B. Hutchinson. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1978.

Hartline, H. K. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *American Journal of Physiology*, 1938, *121*, 400-415.

Harvey, S. M. Female sexual behavior: Fluctuations during the menstrual cycle. *Journal of Psychosomatic Research*, 1987, *31*, 101-110.

Haslinger, B., Erhard, P., Altenmüller, E., Schroeder, U., et al. Transmodal sensorimotor networks during action observation in professional pianists. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2005, *17*, 282-293.

Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 2002, *295*, 1065-1070.

Haubensak, W., Kunwar, P. S., Cai, H., et al. Genetic dissection of an amygdala microcircuit that gates conditioned fear. *Nature*, 2010, *468*, 270-276.

Haug, H. J. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological Psychiatry*, 1992, *31*, 271-278.

Hauk, O., Johnsrude, I., and Pulvermüller, F. Somato-topic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 2004, *41*, 301-307.

Hauser, M. D. Right hemisphere dominance for the production of facial expression in monkeys. *Science*, 1993, *261*, 475-477.

Haverkamp, S., Wässle, H., Duebel, J., Kuner, T., et al. The primordial, blue-cone color system of the mouse retina. *Journal of Neuroscience*, 2005, *25*, 5438-5445.

Hawke, C. Castration and sex crimes. *American Journal of Mental Deficiency*, 1951, *55*, 220-226.

He, J., Ma, L., Kim, S., Nakai, J., and Yu, C. R. Encoding gender and individual information in the mouse vomeronasal organ. *Science*, 2008, *320*, 535-538.

He, W., Yasumatsu, K., Varadarajan, V., Yamada, A., et al. Umami taste responses are mediated by α-transducin and α-gustducin. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 7574-7680.

Hebb, D. O. *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley-Interscience, 1949.

Heckler, M. M. *Fifth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1983.

Heeb, M. M., and Yahr, P. Cell-body lesions of the posterodorsal preoptic nucleus or posterodorsal medial amygdala, but not the parvicellular subparafascicular thalamus, disrupt mating in male gerbils. *Physiology and Behavior*, 2000, *68*, 317-331.

Heffner, H. E., and Heffner, R. S. Role of primate auditory cortex in hearing. In *Comparative Perception, Vol. II: Complex Signals*, edited by W. C. Stebbins and M. A. Berkley. New York: John Wiley & Sons, 1990.

Hefzy, H., Silver, R. W., and Silver, B. The no smoking sign—Insular infarction. *Journal of Neuroimaging*, 2011, *213*, 435-450.

Heilman, K. M., Rothi, L., and Kertesz, A. Localization of apraxia-producing lesions. In *Localization in Neuropsychology*, edited by A. Kertesz. New York: Academic Press, 1983.

booksmedicos.org

Heilman, K. M., Watson, R. T., and Bowers, D. Affective disorders associated with hemispheric disease. In *Neuropsychology of Human Emotion,* edited by K. M. Heilman and P. Satz. New York: Guilford Press, 1983.

Heimer, L., and Larsson, K. Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Research,* 1966/1967, *3,* 248-263.

Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirshbaum, C., and Ehlert, U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry,* 2003, *54,* 1389-1398.

Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., Baldwin, H. A., et al. Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. *Neuropsychopharmacology,* 1994, *11,* 179-186.

Heinz, A., Reimold, M., Wrase, J., Hermann, D., et al. Correlation of stable elevations in striatal μ-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. *Archives of General Psychiatry,* 2005, *62,* 57-64.

Helenius, P., Uutela, K., and Hari, R. Auditory stream segregation in dyslexic adults. *Brain,* 1999, *122,* 907-913.

Helmuth, L. Dyslexia: Same brains, different languages. *Science,* 2001, *291,* 2064-2065.

Hendrickson, A. E., Wagoner, N., and Cowan, W. M. Autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie,* 1972, *125,* 1-26.

Hendry, S. H. C., and Yoshioka, T. A neurochemically distinct third channel in the cacaque dorsal lateral geniculare nucleus. *Science,* 1994, *264,* 575-577.

Henke, P. G. The telencephalic limbic system and experimental gastric pathology: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1982, *6,* 381-390.

Hennessey, A. C., Camak, L., Gordon, F., and Edwards, D. A. Connections between the pontine central gray and the ventromedial hypothalamus are essential for lordosis in female rats. *Behavioral Neuroscience,* 1990, *104,* 477-488.

Henningfield, J. E., Fant, R. V., Buchhalter, A. R., and Stitzer, M. L. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA: A Cancer Journal for Clinicians,* 2005, *55,* 281-299.

Henry, M. L., Beeson, P. M., Stark, A. J., and Rapcsak, S. Z. The role of left perisylvian cortical regions in spelling. *Brain and Language,* 2007, *100,* 44-52.

Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of Neurology,* 2004, *55,* 530-540.

Herculano-Houzel, S., Collins, C. E., Wong, P., and Kaas, J. H. Cellular scaling rules for primate brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 3562-3567.

Herholz, K. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Research,* 1996, *62,* 105-110.

Hering, E. *Outlines of a Theory of the Light Sense,* 1905. Translated by L. M. Hurvich and D. Jameson. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1965.

Hetherington, A. W., and Ranson, S. W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record,* 1942, *78,* 149-172.

Hettema, J. M., Neale, M. C., and Kendler, K. S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry,* 2001, *158,* 1568-1578.

Heywood, C. A., and Cowey, A. The role of the «face-cell» area in the discrimination and recognition of faces by monkeys. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B,* 1992, *335,* 31-38.

Heywood, C. A., Gaffan, D., and Cowey, A. Cerebral achromatopsia in monkeys. *European Journal of Neuroscience,* 1995, *7,* 1064-1073.

Heywood, C. A., and Kentridge, R. W. Achromatopsia, color vision, and cortex. *Neurology Clinics of North America,* 2003, *21,* 483-500.

Hickok, G., Bellugi, U., and Klima, E. S. The neurobiology of sign language and its implications for the neural basis of language. *Nature,* 1996, *381,* 699-702.

Hickok, G., Wilson, M., Clark, K., Klima, E. S., et al. Discourse deficits following right hemisphere damage in deaf signers. *Brain and Language,* 1999, *66,* 233-248.

Hicks, M. J., De, B. P., Rosenberg, J. B., et al. Cocaine analog coupled to disrupted adenovirus: A vaccine strategy to evoke high-titer immunity against addictive drugs. *Molecular Therapy,* 2011, *19,* 612-619.

Hideyama, T., Yamashita, T., Suzuki, T., et al. Induced loss of ADAR2 engenders slow death of motor neurons from Q/R site-unedited GluR2. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 11917-11925.

Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., et al. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: A functional MRI study. *Journal of Neurophysiology,* 1996, *76,* 617-621.

Hill, J. O., Wyatt, H. R., Reed, G. W., and Peters, J. C. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science,* 2003, *299,* 853-855.

Hill, J. P., Hauptman, J., Anderson, J., Fujioka, K., et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: A 1-year study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1999, *69,* 1108-1116.

Hillis, A. E., Newhart, M., Heidler, J., Barker, P. B., et al. Anatomy of spatial attention: Insights from perfusion imaging and hemispatial neglect in acute stroke. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 3161-3167.

Hillis, A. E., Work, M., Barker, P. B., Jacobs, M. A., et al. Re-examining the brain regions crucial for orchestrating speech articulation. *Brain,* 2004, *127,* 1479-1487.

Hines, M., Allen, L. S., and Gorski, R. A. Sex differences in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Brain Research,* 1992, *579,* 321-326.

Hobson, J. A. *The Dreaming Brain.* New York: Basic Books, 1988.

booksmedicos.org

Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A., et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature,* 2006. *442,* 164-171.

Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J. R., Tracy, J., et al. Antibodies againstβ-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron,* 2003, *38,* 547-554.

Hodge, C. W., Haraguchi, M., Erickson, H., and Samson, H. H. Ventral tegmental microinjections of quinpirole decrease ethanol and sucrose-reinforced responding. *Alcohol: Clinical and Experimental Research,* 1993, *17,* 370-375.

Hoeft, F., Meyler, A., Hernandez, A., Juel, C., et al. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 4234-4239.

Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., and Bushnell, M. C. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology,* 2001, *86,* 402-411.

Hohman, G. W. Some effects of spinal cord lesions on experienced emotional feelings. *Psychophysiology,* 1966, *3,* 143-156.

Holden, C. The violence of the lambs. *Science,* 2000, *289,* 580-581.

Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., et al. Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biological Psychiatry,* 2005, *58,* 226-232.

Hollander, E., Schiffman, E., Cohen, B., Rivera-Stein, M. A., et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1990. *47,* 27-32.

Hollander, J. A., Lu, Q, Cameron, M. D., et al. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2008, *105,* 19480-19485.

Hollis, J. H., McKinley, M. J., D'Souze, M., Kampe, J., et al. The trajectory of sensory pathways from the lamina terminalis to the insular and cingulate cortex: A neuroanatomical framework for the generation of thirst. *American Journal of Physiology,* 2008, *294,* R1390-R1401.

Holmes, G. The cerebellum of man. *Brain,* 1939, *62,* 21-30.

Holstege, G., Georgiadis, J. R., Paans, A. M. J., Meiners, L. C., et al. Brain activation during human male ejaculation. *Journal of Neuroscience,* 2003a, *23,* 9185-9193.

Holstege, G., Reinders, A. A. T., Panns, A. M. J., Meiners, L. C., et al. Brain activation during female sexual orgasm. Program No. 727.7. *2003 Abstract Viewer/ Itinerary Planner.* Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 2003b.

Holtzheimer, P. E., and Mayberg, H. S. Stuck in a rut: Rethinking depression and its treatment. *Trends in Neuroscience,* 2011, *94,* 1-9.

Hong, C. C. H., Jin, Y., Potkin, S. G., Buchsbaum, M. S., et al. Language in dreaming and regional EEG alpha-power. *Sleep,* 1996, *19,* 232-235.

Hopf, H. C., Mueller-Forell, W., and Hopf, N. J. Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology,* 1992, *42,* 1918-1923.

Hoppe, C. Controlling epilepsy. *Scientific American Mind,* 2006, *17,* 62-67.

Horne, J. A. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biological Psychology,* 1978, *7,* 55-102.

Horne, J. A., and Minard, A. Sleep and sleepiness following a behaviourally «active» day. *Ergonomics,* 1985, *28,* 567-575.

Horowitz, R. M., and Gentili, B Dihydrochalcone sweeteners. In *Symposium: Sweeteners,* edited by G. E. Inglett. Westport, Conn : Avi Publishing, 1974.

Horowitz, T. S., Cade, B. E., Wolfe, J. M., and Czeisler, C. A. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *American Journal of Physiology,* 2001, *281,* E384-E391.

Horton, J. C., and Hubel, D. H. Cytochrome oxidase stain preferentially labels intersection of ocular dominance and vertical orientation columns in macaque striate cortex. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1980, *6,* 315.

Houchi, H., Babovic, D., Pierrefiche, O., Ledent, C., et al. CB1 receptor knockout mice display reduced ethanol-induced conditioned place preference and increased striatal dopamine D2 receptors. *Neuropsychopharmacology,* 2005, *30,* 339-340.

Howard, J. D., Plailly, J., Grueschow, M., et al. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nature Neuroscience,* 2009, *12,* 932-938.

Howell, M. J., and Schenck, C. H. Treatment of nocturnal eating disorders. *Current Treatment Options in Neurology,* 2009, *11,* 333-339.

Howell, S., Westergaard, G., Hoos, B., Chavanne, T. J., et al. Serotonergic influences on life-history outcomes in free-ranging male rhesus macaques. *American Journal of Primatology,* 2007, *69,* 851-865.

Hu, W. P., Li, J. D., Zhang, C., et al. Altered circadian and homeostatic sleep regulation in prokineticin 2-deficient mice. *Sleep,* 2007, *30,* 247-256.

Huang, A. L., Chen, X., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature,* 2006, *442,* 934-938.

Huang, H., Xu, Y., and van den Pol, A. N. Nicotine excites hypothalamic arcuate anorexigenic proopiomelanocortin neurons and orexigenic neuropeptide Y neurons: similarities and differences. *Journal of Neurophysiology,* 2011, *106,* 1191-1202.

Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London B,* 1977, *198,* 1-59.

Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Brain mechanisms of vision. *Scientific American,* 1979, *241,* 150-162.

Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., et al. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature Neuroscience.* 2006, *9,* 1169-1176.

booksmedicos.org

Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., and Tononi, G. Local sleep and learning. *Nature*, 2004, *430*, 78-81.

Hublin, C. Narcolepsy: Current drug-treatment options. *CNS Drugs*, 1996, *5*, 426-436.

Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Heikkila, K., et al. Prevalence and genetics of sleepwalking: A population-based twin study. *Neurology*, 1997, *48*, 177-181.

Hudspeth, A. J., and Gillespie, P. G. Pulling springs to tune transduction: Adaptation by hair cells. *Neuron*, 1994, *12*, 1-9.

Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., Preston, K. L., et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR131716. *Archives of General Psychiatry*, 2001, *58*, 322-328.

Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975, *258*, 577-579.

Hughes, J. R., Gust, S. W., Skoog, K., Keenan, R. M., et al. Symptoms of tobacco withdrawal: A replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, 1989, *14*, 577-580.

Hull, E., and Dominguez, J. M. Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior*, 2007, *52*, 45-55.

Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G., van Haren, N. E., et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 244-250.

Humphrey, A. L., and Hendrickson, A. E. Radial zones of high metabolic activity in squirrel monkey striate cortex. *Society for Neuroscience Abstracts*, 1980, *6*, 315.

Hunt, D. M., Dulai, K. S., Cowing, J. A., Julliot, C., et al. Molecular evolution of trichromacy in primates. *Vision Research*, 1998, *38*, 3299-3306.

Hussey, E., and Safford, A. Perception of facial expression in somatosensory cortex supports simulationist models. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 301-302.

Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 1997, *88*, 131-141.

Hwa, J. J., Ghibaudi, L., Gao, J., and Parker, E. M. Central melanocortin system modulates energy intake and expenditure of obese and lean Zucker rats. *American Journal of Physiology*, 2001, *281*, R444-R451.

Hyman, S. E., and Malenka, R. C. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, *2*, 695-703.

Iacoboni, M., and Dapretto, M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, *7*, 942-951.

Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., et al. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 2005, *3*, e79.

Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., et al. Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 1999, *286*, 2526-2528.

Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., et al. Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: Variability and change with practice. *Journal of Neuroscience*, 2003, *23*, 5945-5952.

Ibuka, N., and Kawamura, H. Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Research*, 1975, *96*, 76-81.

Ikoma, A., Steinhoff, M., Ständer, S., Yosipovitch, G., et al. The neurobiology of itch. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, *7*, 535-547.

Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., Wozniak, D. F., et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*, 2000, *287*, 1056-1060.

Imperato, A., and Di Chiara, G. Preferential stimulation of dopamine-release in the accumbens of freely moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1986, *239*, 219-228.

Insel, T. R. A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry*, 1997, *154*, 726-735.

Insel, T. R., Wang, Z. X., and Ferris, C. F. Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents. *Journal of Neuroscience*, 1994, *14*, 5381-5392.

Ishizuka, T., Murotani, T., and Yamatodani, A. Modafinil activates the histaminergic system through the orexinergic neurons. *Neuroscience Letters*, 2010, *483*, 193-196.

Ito, M., Ishihara, A., Gokori, A., et al. Mechanism of the anti-obesity effects induced by a novel melanin-concentrating hormone 1-receptor antagonist in mice. *British Journal of Pharmacology*, 2010, *159*, 374-383.

Ito, T., Tiede, M., and Ostry, D. J. Somatosensory function in speech perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2009, *106*, 1245-1248.

Iversen, L. Cannabis and the brain. *Brain*, 2003, *126*, 1252-1270.

Iwata, M. Kanji versus Kana: Neuropsychological correlates of the Japanese writing system. *Trends in Neurosciences*, 1984, *7*, 290-293.

Izard, C. E. *The Face of Emotion*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.

Jackson, M. E., Frost, A. S., and Moghaddam, B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry*, 2001, *78*, 920-923.

Jacob, S., and McClintock, M. K. Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men. *Hormones and Behavior*, 2000, *37*, 57-78.

Jacobs, B. L., and Fornal, C. A. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology*, 1999, *21*, 9S-15S.

Jacobs, B. L., and McGinty, D. J. Participation of the amygdala in complex stimulus recognition and behavioral inhibition: Evidence from unit studies. *Brain Research*, 1972, *36*, 431-436.

booksmedicos.org

Jacobs, G. H. Primate photopigments and primate color vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 577-581.

Jacobsen, C. F., Wolfe, J. B., and Jackson, T. A. An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates. *Journal of Nervous and Mental Disorders,* 1935, *82,* 1-14.

Jakobson, L. S., Archibald, Y. M., Carey, D., and Goodale, M. A. A kinematic analysis of reaching and grasping movements in a patient recovering from optic ataxia. *Neuropsychologia,* 1991, *29,* 803-809.

James, T. W., Culham, J., Humphrey, G. K., Milner, A. D., et al. Ventral occipital lesions impair object recognition but not object-directed grasping: An fMRI study. *Brain,* 2003, *126,* 2463-2475.

James, W. What is an emotion? *Mind,* 1884, *9,* 188-205.

Jaramillo, F. Signal transduction in hair cells and its regulation by calcium. *Neuron,* 1995, *15,* 1227-1230.

Jaynes, J. The problem of animate motion in the seventeenth century. *Journal of the History of Ideas,* 1970, *6,* 219-234.

Jeffress, L. A. A place theory of sound localization. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1948, *41,* 35-39.

Jensen, T., Genefke, I., and Hyldebrandt, N. Cerebral atrophy in young torture victims. *New England Journal of Medicine,* 1982, *307,* 1341.

Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Elsworth, J. D., Taylor, J. R., et al. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science,* 1997, *277,* 953-955.

Jeon, T. I., Zhu, B., Larson, J. L., and Osborne, T. F. SREBP-2 regulates gut peptide secretion through intestinal bitter taste receptor signaling in mice. *Journal of Clinical Investigation,* 2008, *118,* 3693-3700.

Jeste, D. V., Del Carmen, R., Lohr, J. B., and Wyatt, R. J. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Comprehensive Psychiatry,* 1985, *26,* 493-503.

Jewett, D. C., Cleary, J., Levine, A. S., Schaal, D. W., et al. Effects of neuropeptide Y on food-reinforced behavior in satiated rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1992, *42,* 207-212.

Jo, Y. H., Wiedl, D., and Role, L. W. Cholinergic modulation of appetite-related synapses in mouse lateral hypothalamic slice. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 11133-11144.

Jobard, G., Crivello, F., and Tzourio-Mazoyer, N. Evaluation of the dual route theory of reading: A metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage,* 2003, *20,* 693-712.

Jobst, E. E., Enriori, P. J., and Cowley, M. A. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends in Endocrinology and Metabolism,* 2004, *15,* 488-499.

Johanek, L. M., Meyer, R. A., Hartke, T., Hobelmann, J. G., et al. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 7490-7497.

Johansson, G. Visual perception of biological motion and a model for its analysis. *Perception and Psychophysics,* 1973, *14,* 201-211.

Johansson, R. S., and Flanagan, J. R. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nature Reviews Neuroscience,* 2009, *10,* 345-359.

Johnson, B. A., and Leon, M. Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *Journal of Comparative Neurology,* 2007, *503,* 1-34.

Johnson, M. A. Subcortical face processing. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2005, *6,* 766-774.

Johnson, M. K., Kim, J. K., and Risse, G. Do alcoholic Korsakoff's syndrome patients acquire affective reactions? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition,* 1985, *11,* 22-36.

Jonas, P., Bischofberger, J., and Sandkühler, J. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science,* 1998, *281,* 419-523.

Jones, B. E. Influence of the brainstem reticular formation, including intrinsic monoaminergic and cholinergic neurons, on forebrain mechanisms of sleep and waking. In *The Diencephalon and Sleep,* edited by M. Mancia and G. Marini. New York: Raven Press, 1990.

Jones, D. T., and Reed, R. R. G_{olf}: An olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science,* 1989, *244,* 790-795.

Jones, S. S., Collins, K., and Hong, H. W. An audience effect on smile production in 10-month-old infants. *Psychological Science,* 1991, *2,* 45-49.

Jope, R. S., Song, L., Li, P. P., Young, L. T., et al. The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *Journal of Neurochemistry,* 1996, *66,* 2402-2409.

Jornales, V. E., Jakob, M., Zamani, A., and Vaina, L. M. Deficits on complex motion perception, spatial discrimination and eye-movements in a patient with bilateral occipital-parietal lesions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science,* 1997, *38,* S72.

Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie,* 1972, *64,* 166-307.

Jouvet-Mounier, D., Astic, L., and Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Developmental Psychobiology,* 1970, *2,* 216-239.

Kaas, J. H., and Collins, C. E. The organization of sensory cortex. *Current Opinion in Neurobiology,* 2001, *11,* 498-504.

Kaas, J. H., Hackett, T. A., and Tramo, M. J. Auditory processing in primate cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology,* 1999, *9,* 164-170.

Kales, A., Tan, T. L., Kollar, E. J., Naitoh, P., et al. Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosomatic Medicine,* 1970, *32,* 189-200.

Kalin, N. H., Sherman, J. E., and Takahashi, L. K. Antagonism of endogenous CRG systems attenuates stress-induced freezing behavior in rats. *Brain Research,* 1988, *457,* 130-135.

Kalivas, P. W., Peters, J., and Knackstedt, L. Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular Interventions,* 2006, *6,* 339-344.

booksmedicos.org

Kane, M. D., Lipinski, W. J., Callahan, M. J., et al. Evidence for seeding of β-amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in β-amyloid precursor protein-transgenic mice. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 3606-3611.

Kang, C., and Drayna, D. Genetics of speech and language disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics,* 2011, *12,* 145-164.

Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child,* 1943, *2,* 217-250.

Kanwisher, N., and Yovel, G. The fusiform face area: A cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B,* 2006, *361,* 2109-2128.

Kaplitt, M. G., Feigin, A., Tang, C., Fitzsimons, H. L., et al. Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior,* 1979, *23,* 1109-1117.

Karacan, I., Salis, P. J., and Williams, R. L. The role of the sleep laboratory in diagnosis and treatment of impotence. In *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment,* edited by R. J. Williams and I. Karacan. New York: John Wiley & Sons, 1978.

Karacan, I., Williams, R. L., Finley, W. W., and Hursch, C. J. The effects of naps on nocturnal sleep: Influence on the need for stage 1 REM and stage 4 sleep. *Biological Psychiatry,* 1970, *2,* 391-399.

Karlsgodt, K. H., Kochunov, P., Winkler, A. M., et al. A multimodal assessment of the genetic control over working memory. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 8197-8202.

Karlson, P., and Luscher, M. «Pheromones»: A new term for a class of biologically active substances. *Nature,* 1959, *183,* 55-56.

Karlsson, M. P., and Frank, L. M. Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nature Neuroscience,* 2009, *12,* 913-918.

Karnath, H. O., Rüter, J., Mandler, A., and Himmelbach, M. The anatomy of object recognition-visual form agnosia caused by medial occipitotemporal stroke. *Journal of Neuroscience,* 2009, *29,* 5854-5862.

Kartsounis, L. D., Rudge, P., and Stevens, J. M. Bilateral lesions of CA1 and CA2 fields of the hippocampus are sufficient to cause a severe amnesic syndrome in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 1995, *59,* 95-98.

Katanoda, K., Yoshikawa, K., and Sugishita, M. A functional MRI study on the neural substrates for writing. *Human Brain Mapping,* 2001, *13,* 34-42.

Katzman, D. K., Christensen, B., Young, A. T., and Zipursky, R. B. Starving the brain: Structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry,* 2001, *2,* 146-152.

Kauer, J. A., and Malenka, R. C. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2007, *8,* 844-858.

Kawahara, Y., Ito, K., Sun, H., Aizawa, H., et al. RNA editing and death of motor neurons. *Nature,* 2004, *427,* 801.

Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima,, et al. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2000, *97,* 11044-11049.

Kawauchi, H., Kawazoe, I., Tsubokawa, M., Kishida, M., et al. Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature,* 1983, *305,* 321-323.

Kayama, Y., Ohta, M., and Jodo, E. Firing of «possibly» cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. *Brain Research,* 1992, *569,* 210-220.

Kawikova, I., Grady, P. B. X., Tobiasova, Z., et al. Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: Prelimary report. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 679-683.

Kaye, W. H., Nagata, T., Weltzin, T. E., Hsu, G., et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biological Psychiatry,* 2001, *49,* 644-652.

Keller, S. E., Weiss, J. M., Schleifer, S. J., Miller, N. E., et al. Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science,* 1983, *221,* 1301-1304.

Kelso, S. R., Ganong, A. H., and Brown, T. H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1986, *83,* 5326-5330.

Kempermann, G., Wiskott, L., and Gage, F. H. Functional significance of adult neurogenesis. *Current Opinion in Neurobiology,* 2004, *13,* 186-191.

Kendell, R. E., and Adams, W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *British Journal of Psychiatry,* 1991, *158,* 758-763.

Kendler, K. S., Jacobson, K. C., Prescott, C. A., and Neale, M. C. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *American Journal of Psychiatry,* 2003, *160,* 687-695.

Kennedy, S. H., Konarski, J. Z., Segal, Z. V., et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry,* 2007, *164,* 778-788.

Kenney, P. J. Tobacco dependence, the insular cortex and the hypocretin connection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 2011, *97,* 700-707.

Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., et al. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgments. *Nature,* 2007, *446,* 708-911.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), *JAMA,* 2003, *289,* 3095-3105.

Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry,* 1995, *52,* 1048-1060.

booksmedicos.org

Kestler, L. P., Walker, E., and Vega, E. M. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: A meta-analysis of the findings. *Behavioral Pharmacology,* 2001, *12,* 355-371.

Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., and Schulsinger, K. F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In *The Transmission of Schizophrenia,* edited by D. Rosenthal and S. S. Kety. New York: Pergamon Press, 1968.

Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry,* 1994, *51,* 442-455.

Kew, J. J. M., Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Passingham, R. E., et al. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *Journal of Neurophysiology,* 1994, *72,* 2517-2524.

Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O., and Taylor, H. L. *The Biology of Human Starvation.* Minneapolis, Minn.: University of Minnesota Press, 1950.

Khateb, A., Fort, P., Pegna, A., Jones, B. E., and et al. Cholinergic nucleus basalis neurons are excited by histamine in vitro. *Neuroscience,* 1995, *69,* 495-506.

Kiecolt-Glaser, J. K. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity,* 1987, *1,* 7-20.

Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Shuttleworth, E. C., et al. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine,* 1987, *49,* 523-535.

Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., Mercado, A. M., et al. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet,* 1995, *346,* 1194-1196.

Kim, J. Y., Duan, X., Liu, C. Y., et al. DISC1 regulates new neuron development in the adult brain via modulation of AKT-mTOR signaling through KIAA1212. *Neuron,* 2009, *63,* 761-773.

King, S., St-Hilaire, A., and Heidkamp, D. Prenatal factors in schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science,* 2010, *19,* 209-213.

Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., et al. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine,* 1996, *26,* 15-28.

Kinnamon, S. C., and Cummings, T. A. Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annual Review of Physiology,* 1992, *54,* 715-731.

Kinsley, C. H., and Bridges, R. S. Morphine treatment and reproductive condition alter olfactory preferences for pup and adult male odors in female rats. *Developmental Psychobiology,* 1990, *23,* 331-347.

Kirkpatrick, B., Kim, J. W., and Insel, T. R. Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain Research,* 1994, *658,* 112-118.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature,* 1998, *392,* 605-608.

Kito, S., Hasegawa, T., and Koga, Y. Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry and Clinical Neuroscience,* 2011, *65,* 175-182.

Klaur, J., Zhao, Z., Klein, G. M., Lo, E. H., et al. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 2004, *24,* 945-963.

Klein, D. A., and Walsh, B. T. Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. *Physiology and Behavior,* 2004, *81,* 359-374.

Klinge, C., Eippert, F., Röder, B., and Büchel, C. Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 12798-12805.

Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Backsai, B. J., et al. Imaging the pathology of Alzheimer's disease: Amyloid-imaging with positron emission tomography. *Neuroimaging Clinics of North America,* 2003, *13,* 781-789.

Knapp, P. H., Levy, E. M., Giorgi, R. G., Black, P. H., et al. Short-term immunological effects of induced emotion. *Psychosomatic Medicine,* 1992, *54,* 133-148.

Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., et al. Anti-Muellerian hormone Bruxelles: A nonsense mutation associated with the persistent Muellerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1991, *88,* 3767-3771.

Knecht, S., Breitenstein, C., Bushuven, S., Wailke, S., et al. Levodopa: Faster and better word learning in normal humans. *Annals of Neurology,* 2004, *56,* 20-26.

Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain,* 2000, *123,* 2512-2518.

Knickmeyer, R. C., Baron-Cohen, S., and Fane, B. A. Androgens and autistic traits: A study of individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior,* 2006, *48,* 1007-1008.

Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., and Hommer, D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* RC159 (1-5).

Knutson, B., and Adcock, R. A. Remembrance of rewards past. *Neuron,* 2005, *45,* 331-332.

Kobatake, E., Tanaka, K., and Tamori, Y. Long-term learning changes the stimulus selectivity of cells in the inferotemporal cortex of adult monkeys. *Neuroscience Research,* 1992, *S17,* S237.

Koenen, K. C., Harley, R., Lyons, M. J., Wolfe, J., et al. A twin registry study of familial and individual risk factors for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 2002, *190,* 209-218.

Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., et al. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgments. *Nature,* 2007, *446,* 908-911.

booksmedicos.org

Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., et al. Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science,* 2002, *297,* 846-848.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature,* 1999, *402,* 656-660.

Kolassa, I. T., Kolassa, S., Ertl, V., et al. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 304-308.

Komisaruk, B. R., and Larsson, K. Suppression of a spinal and a cranial nerve reflex by vaginal or rectal probing in rats. *Brain Research,* 1971, *35,* 231-235.

Komisaruk, B. R., and Steinman, J. L. Genital stimulation as a trigger for neuroendocrine and behavioral control of reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1987, *474,* 64-75.

Kong, J., Shepel, N., Holden, C. P., Mackiewicz, M., et al. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: Implications for homeostatic drive to sleep. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 5581-5587.

Koob, G. F. Drug addiction: The yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron,* 1996, *16,* 893-896.

Koob, G. F., Thatcher-Britton, K., Britton, D., Roberts, D. C. S., et al. Destruction of the locus coeruleus or the dorsal NE bundle does not alter the release of punished responding by ethanol and chlordiazepoxide. *Physiology and Behavior,* 1984, *33,* 479-485.

Kordower, J. H., Dodiya, H. B., Kordower, A. M., et al. Transfer of host-derived alpha synuclein to grafter dopaminergic neurons in rat. *Neurobiology of disease,* 2011, *43,* 552-557.

Kornhuber, H. H. Cerebral cortex, cerebellum, and basal ganglia: An introduction to their motor functions. In *The Neurosciences: Third Study Program,* edited by F. O. Schmitt and F. G. Worden. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1974.

Koroshetz, W. J., and Moskowitz, M. A. Emerging treatments for stroke in humans. *Trends in Pharmacological Sciences,* 1996, *17,* 227-233.

Kortegaard, L. S., Hoerder, K., Joergensen, J., Gillberg, C., et al. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychological Medicine,* 2001, *31,* 361-365.

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature,* 2005, *433,* 673-676.

Kosten, T., Miserendino, M. J. D., and Kehoe, P. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Research,* 2000, *875,* 44-50.

Kourtzi, A., and Kanwisher, N. Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2000, *12,* 48-55.

Kovács, G., Vogels, R., and Orban, G. A. Selectivity of macaque inferior temporal neurons for partially occluded shapes. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 1984-1997.

Koylu, E. O., Couceyro, P. R., Lambert, P. D., and Kuhar, M. J. Cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology,* 1998, *391,* 115-132.

Kozlowski, L. T., and Cutting, J. E. Recognizing the sex of a walker from a dynamic point-light display. *Perception and Psychophysics,* 1977, *21,* 575-580.

Kramer, F. M., Jeffery, R. W., Forster, J. L., and Snell, M. K. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: Patterns of weight regain among men and women. *International Journal of Obesity,* 1989, *13,* 123-136.

Kraut, R. E., and Johnston, R. Social and emotional messages of smiling: An ethological approach. *Journal of Personality and Social Psychology,* 1979, *37,* 1539-1553.

Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature,* 2010, *466,* 622-626.

Kress, M., and Zeilhofer, H. U. Capsaicin, protons and heat: New excitement about nociceptors. *Trends in Pharmacological Science,* 1999, *20,* 112-118.

Kristensen, P., Judge, M. E., Thim, L., Ribel, U., et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature,* 1998, *393,* 72-76.

Krolak-Salmon, P., Hénaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., et al. Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: A depth electrode ERP study in humans. *Neuron,* 2004, *42,* 665-676.

Kruijver, F. P. M., Zhou, J. N., Pool, C. W., Hofman, M. A., et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 2000, *85,* 2034-2041.

Kuffler, S. W. Neurons in the retina: Organization, inhibition and excitation problems. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology,* 1952, *17,* 281-292.

Kuffler, S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology,* 1953, *16,* 37-68.

Kumar, K., Wyant, G. M., and Nath, R. Deep brain stimulation for control of intractable pain in humans, present and future: A ten-year follow-up. *Neurosurgery,* 1990, *26,* 774-782.

Kumpik, D. P., Kacelnik, O., and King, A. J. Adaptive reweighting of auditory localization cues in response to chronic unilateral earplugging in humans. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 4883-4894.

Kunos, G., and Batkai, S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochemical Research,* 2001, *26,* 1015-1021.

Kunugi, H., Nanko, S., and Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *British Journal of Psychiatry,* 2001, *40,* s25-s29.

booksmedicos.org

Kupfer, D. J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biological Psychiatry,* 1976, *11,* 159-174.

Kurata, K., and Hoffman, D. S. Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *Journal of Neurophysiology,* 1994, *71,* 1151-1164.

Kurihara, K. Recent progress in taste receptor mechanisms. In *Umami: A Basic Taste,* edited by Y. Kawamura and M. R. Kare. New York: Dekker, 1987.

Kuriki, S., Mori, T., and Hirata, Y. Motor planning center for speech articulation in the normal human brain. *Neuroreport,* 1999, *10,* 765-769.

Kuryatov, A., Berrettini, W., and Lindstrom, J. Acetylcholine receptor (AChR) $\alpha 5$ subunit variant associated with risk for nicotine dependence and lung cancer reduces $(\alpha 4\beta 2)_3\alpha 5$ AChR function. *Molecular Pharmacology,* 2011, *79,* 119-125.

LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., and Phelps, E. A. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 6846-6855.

Lahti, A. C., Weiler, M. A., Michaelidis, T., Parwani, A., et al. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology,* 2001, *25,* 455-467.

Lai, E. C., Jankovic, J., Krauss, J. K., Ondo, W. G., et al. Long-term efficacy of posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology,* 2000, *55,* 1218-1222.

Lai, Y. Y., Kodama, T., Schenkel, E., and Siegel, J. M. Behavioral response and transmitter release during atonia elicited by medial medullary stimulation. *Journal of Neurophysiology,* 2010, *104,* 2024-2033.

Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T., and Hariz, M. I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery,* 1992, *76,* 53-61.

Lambon Ralph, M. A., and Patterson, K. Generalization and differentiation in semantic memory. *Annals of the New York Academy of Science,* 2008, *1124,* 61-76.

Landsness, E. C., Goldstein, M. R., Peterson, M. J., et al. Antidepressant effects of selective slow wave sleep deprivation in major depression: A high-density EEG investigation. *Journal of Psychiatric Research,* 2011, *45,* 1019-1026.

Landisman, C. E., and Ts'o, D. Y. Color processing in macaque striate cortex: Relationships to ocular dominance, cytochrome oxidase, and orientation. *Journal of Neurophysiology,* 2002, *87,* 3126-3137.

Lange, C. G. *Über Gemüthsbewegungen.* Leipzig, Germany: T. Thomas, 1887.

Langen, M., Durston, S., Staal, W. G., Palmen, S. J. M. C., et al. Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism. *Biological Psychiatry,* 2007, *62,* 262-266.

Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J., and Irwin, I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science,* 1983, *219,* 979-980.

Larson, P. S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics,* 2008, *5,* 50-58.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 9235-9240.

Laschet, U. Antiandrogen in the treatment of sex offenders: Mode of action and therapeutic outcome. In *Contemporary Sexual Behavior: Critical Issues in the 1970s,* edited by J. Zubin and J. Money. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1973.

Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., and Passingham, R. E. Attention to intention. *Science,* 2004, *303,* 1208-1210.

Lavoie, B., and Parent, A. Immunohistochemical study of the serotoninergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology,* 1990, *299,* 1-16.

Lavond, D. G., Kim, J. J., and Thompson, R. F. Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. *Annual Review of Psychology,* 1993, *44,* 317-342.

Lê, S., Cardebat, D., Boulanouar, K., Hénaff, M. A., et al. Seeing, since childhood, without ventral stream: A behavioural study. *Brain,* 2002, *125,* 58-74.

Le Bec, P. Y., Fatséas, M., Denis, C., et al. Cannabis et psychose: Recherche d'un lien de causalité à partir d'une revue critique systématique de la literature. *L'Encéphale,* 2009, *35,* 377-385.

Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. Early visual experience and face processing. *Nature,* 2001, *410,* 890.

Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. Expert face processing requires visual input to the right hemisphere during infancy. *Nature Neuroscience,* 2003, *6,* 1108-1112.

Le Jeune, F., Vérin, M., N'Diaye, K., et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A positron emission tomography study. *Biological Psychiatry,* 2010, *68,* 1016-1022.

LeDoux, J. E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology,* 1992, *2,* 191-197.

Lee, A., Clancy, S., and Fleming, A. S. Mother rats barpress for pups: Effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup-reinforcement. *Behavioural Brain Research,* 2000, *108,* 15-31.

Lee, A. W., and Brown, R. E. Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice *(Peromyscus californicus). Physiology and Behavior,* 2007, *92,* 617-628.

Lee, M. S., Lee, H. Y., Lee, H. J., and Ryu, S. H. Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. *Psychiatric Genetics,* 2004, *14,* 111-115.

Lee, S. J., Desplats, P., Sigurdson, C., et al. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *6,* 702-706.

booksmedicos.org

Lee, S. J., Lim, H. S., Masliah, E., and Lee, H. J. Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: Problems and perspectives. *Neuroscience Research,* 2011, *70,* 339-348.

Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., et al. Circadian rhythmicity restored by neural transplant: Immunocytochemical characterization with the host brain. *Journal of Neuroscience,* 1987, *7,* 1626-1638.

Lehman, M. N., and Winans, S. S. Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: Autoradiographic and behavioral analyses. *Brain Research,* 1982, *240,* 27-41.

Leibenluft, E., Moul, D.E., Schwartz, P. J., et al. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. *Psychiatry Research,* 1993, *46,* 213-227.

Leiguarda, R. C., and Marsden, C. D. Limb apraxias: Higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain,* 2000, *123,* 860-879.

Leonard, C. M., Rolls, E. T., Wilson, F. A. W., and Baylis, G. C. Neurons in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Behavioral Brain Research,* 1985, *15,* 159-176.

Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., et al. Tics and Tourette's disorder: A 2 to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *American Journal of Psychiatry,* 1992a, *149,* 1244-1251.

Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., et al. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Advances in Neurology,* 1992b, *58,* 83-93.

Lesser, R. Selective preservation of oral spelling without semantics in a case of multi-infarct dementia. *Cortex,* 1989, *25,* 239-250.

Letchworth, S. R., Nader, M. A., Smith, H. R., Friedman, D. P., et al. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 2799-2807.

LeVay, S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science,* 1991, *253,* 1034-1037.

Levenson, R. W., Ekman, P., and Friesen, W. V. Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology,* 1990, *27,* 363-384.

Levine, J. A., Eberhardt, N. L., and Jensen, M. D. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science,* 1999, *283,* 212-214.

Levine, J. A., Lanningham-Foster, L. M., McCrady, S. K., Krizan, A. C., et al. Interindividual variation in posture allocation: Possible role in human obesity. *Science,* 2005, *307,* 584-586.

Levine, M. S., Cepeda, C., and André, V. M. Location, location, location: Contrasting roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in Huntington's disease. *Neuron,* 2010, *65,* 145-147.

Levy, R. M., and Bredesen, D. E. Controversies in HIV-related central nervous system disease: Neuropsychological aspects of HIV-1 infection. In *AIDS Clinical Review 1989,* edited by P. Volberding, and M. A. Jacobson. New York: Marcel Dekker, 1989.

Lewis, D. A., Hashimoto, T., and Volk, D. W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2005, *6,* 312-324.

Lewis, D. A., and Smith, R. E. Steroid-induced psychiatric syndromes: A report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of the Affective Disorders,* 1983, *5,* 19-32.

Lewis, E. B. Clusters of master control genes regulate the development of higher organisms. *Journal of the American Medical Association,* 1992, *267,* 1524-1531.

Lewis, M. B., and Bowler, P. J. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *Journal of Cosmetic Dermatology,* 2009, *8,* 24-26.

LeWitt, P. A., Rezai, A. R., Leehey, M. A., et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: A double-blind, sham-surgery controlled, randomized trial. *Lancet Neurology,* 2011, *10,* 309-319.

Lewy, A. K., Lefler, B. J., Emens, J. S., and Bauer, V. K. The circadian basis of winter depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 7414-7419.

Li, A. J., and Ritter, S. Glucoprivation increases expression of neuropeptide Y mRNA in hindbrain neurons that innervate the hypothalamus. *European Journal of Neuroscience,* 2004, *19,* 2147-2154.

Li, M. R , and Cheung, B. M. Rise and fall of anti-obesity drugs. *World Journal of Diabetes,* 2011, *15,* 19-23.

Li, S., Cullen, W. K., Anwyl, R., and Rowan, M. J. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature Neuroscience,* 2003, *5,* 526-531.

Li, X., Li, W., Wang, H., Cao, J., et al. Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. *PLoS Genetics,* 2005, *1,* 27-35.

Li, Y. C., Kellendonk, C., Simpson, E. H., et al. D2 receptor overexpression in the striatum leads to a deficit in inhibitory transmission and dopamine sensitivity in mouse prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2011, *108,* 12107-12012.

Lidberg, L., Asberg, M., and Sundqvist-Stensman, U. B. 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in attempted suicides who have killed their children. *Lancet,* 1984, *2,* 928.

Lidberg, L., Tuck, J. R., Asberg, M., Scalia-Tomba, G. P., et al. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatrica Scandanavica,* 1985, *71,* 230-236.

Lieberman, J. A. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs,* 2004, *18,* 251-267.

Liepert, J., Bauder, H., Wolfgang, H. R., Miltner, W. H., et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke,* 2000, *31,* 1210-1216.

Liljequist, S. The competitive NMDA receptor antagonist, CGP 39551, inhibits ethanol withdrawal seizures. *European Journal of Pharmacology,* 1991, *192,* 197-198.

Lim, M. M., Wang, Z., Olazábal, D. E., Ren, X., et al. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature,* 2004, *429,* 754-757.

booksmedicos.org

Lim, M. M., and Young, L. F. Vasopressin-dependent neuronal circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience*, 2004, *125*, 35-45.

Lin, J. S., Sakai, K., and Jouvet, M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology*, 1998, *27*, 111-122.

Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2. *Cell*, 1999, *98*, 365-376.

Lindauer, R. J. L., Olff, M., van Meijel, E. P. M., Carlier, I. V. E., et al. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, *59*, 171-177.

Lisk, R. D., Pretlow, R. A., and Friedman, S. Hormonal stimulation necessary for elicitation of maternal nest-building in the mouse *(Mus musculus)*. *Animal Behaviour*, 1969, *17*, 730-737.

Lisman, J. A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1989, *86*, 9574-9578.

Liu, C., Zhang, W. T., Tang, Y. Y., Mai, X. Q., et al. The visual word form area: Evidence from an fMRI study of implicit processing of Chinese characters. *NeuroImage*, 2008, *40*, 1350-1361.

Liu, L., Wong, T. P., Pozza, M. F., Lingenhoehl, K., et al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, 2004, *304*, 1021-1023.

Liuzzi, F. J., and Lasek, R. J. Astrocytes block axonal regeneration in mammals by activating the physiological stop pathway. *Science*, 1987, *237*, 642-645.

Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 1984, *4*, 309-356.

Lledo, P. M., Hjelmstad, G. O., Mukherji, S., Soderling, T. R., et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1995, *92*, 11175-11179.

Logothetis, N. K., Pauls, J., and Poggio, T. Shape representation in the inferior temporal cortex of monkeys. *Current Biology*, 1995, *5*, 552-563.

Löken, L. S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., et al. Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 547-548.

Lomber, S. G., and Malhotra, S. Double dissociation of «what» and «where» processing in auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 2008, *11*, 609-616.

Lømo, T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1966, *68* (Suppl. 227), 128.

Longcamp, M., Anton, J. L., Roth, M., and Velay, J. L. Premotor activations in response to visually presented single letters depend on the hand used to write: A study on left-handers. *Neuropsychologia*, 2005, *43*, 1801-1809.

Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 2008, *64*, 461-467.

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., and Saper, C. B. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 3830-3842.

Lu, J., Zhang, Y. H., Chou, T. C., Gaus, S. E., et al. Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 4864-4874.

Ludwig, D. S, Tritos, N. A., Mastaitis, J. W., Kulkarni, R., et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, *107*, 379-386.

Luigjes, J., van den Brink, W., Feenstra, M., et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular Psychiatry*, 2011. Epub ahead of print.

Luo, M., Fee, M. S., and Katz, L. C. Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science*, 2003, *299*, 1196-1201.

Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., et al. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*, 1996, *17*, 95-105.

Lüscher, C., Xia, H., Beattie, E. C., Carroll, R. C., et al Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron*, 1999, *24*, 649-658.

Luzzi, S., Pucci, E., Di Bella, P., and Piccirilli, M. Topographical disorientation consequent to amnesia of spatial location in a patient with right parahippocampal damage. *Cortex*, 2000, *36*, 427-434.

Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Funk, C. R., Mani, S. K., et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleitropic reproductive abnormalities. *Genes and Development*, 1995, *15*, 2266-2278.

Lynch, G., Larson, J., Kelso, S., Barrionuevo, G., et al. Intracellular injections of EGTA block induction of long-term potentiation. *Nature*, 1984, *305*, 719-721.

Lytton, W. W., and Brust, J. C. M. Direct dyslexia: Preserved oral reading of real words in Wernicke's aphasia. *Brain*, 1989, *112*, 583-594.

Ma, W., Miao, Z., and Novotny, M. Induction of estrus in grouped female mice *(Mus domesticus)* by synthetic analogs of preputial gland constituents. *Chemical Senses*, 1999, *24*, 289-293.

Ma, X., Zubcevic, L., Brüning, J. C., Ashcroft, F. M., et al. Electrical inhibition of identified anorexigenic POMC neurons by orexin/hypocretin. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 1529-1533.

MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 2005, *162*, 475-484.

booksmedicos.org

MacLean, H. E., Warne, G. L., and Zajac, J. D. Defects of androgen receptor function: From sex reversal to motor-neuron disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1995, *112*, 133-141.

MacLean, P. D. Psychosomatic disease and the «visceral brain»: Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, 1949, *11*, 338-353.

MacSweeney, M., Capek, C. M., Campbell, R., and Woll, B. The signing brain: The neurobiology of sign language. *Trends in Cognitive Sciences*, 2008a, *12*, 432-440.

MacSweeney, M., Waters, D., Brammer, M. J., et al. Phonological processing in deaf signers and the impact of age of first language acquisition. *NeuroImage*, 2008b, *40*, 1369-1379.

Madden, P. A. F., Heath, A. C., Rosenthal, N. E., and Martin, N. G. Seasonal changes in mood and behavior: The role of genetic factors. *Archives of General Psychiatry*, 1996, *53*, 47-55.

Madsen, P. L., Holm, S., Vorstrup, S., Friberg, L., et al. Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1991, *11*, 502-507.

Magee, J. C., and Johnston, D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science*, 1997, *275*, 209-213.

Maggard, M. A., Shugarman, L. R., Suttorp, M., Maglione, M., et al. Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 2005, *142*, 547-559.

Maguire, E. A., Frackowiak, R. S. J., and Frith, C. D. Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience*, 1997, *17*, 7103-7110.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2000, *97*, 4398-4403.

Mahowald, M. W., and Schenck, C. H. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*, 2005, *437*, 1279-1285.

Maj, M. Organic mental disorders in HIV-1 infection. *AIDS*, 1990, *4*, 831-840.

Mak, G. K., Enwere, E. K., Gregg, C., Pakarainen, T., et al. Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: Possible role in mating behavior. *Nature Neuroscience*, 2007, *10*, 1003-1011.

Makino, H., and Malinow, R. AMPA receptor incorporation into synapses during LTP: The role of lateral movement and exocytosis. *Neuron*, 2009, *64*, 381-390.

Maldonado, R., and Koob, G. F. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Research*, 1993, *605*, 128-138.

Maldonado, R., and Rodriguez de Fonseca, F. Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates. *Journal of Neuroscience*, 2002, *22*, 3326-3331.

Maldonado, R., Stinus, L., Gold, L. H., and Koob, G. F. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine-withdrawal syndrome. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1992, *261*, 669-677.

Malhotra, A. K., Adler, C. M., Kennison, S. D., Elman, I., et al. Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biological Psychiatry*, 1997, *42*, 664-668.

Mallow, G. K. The relationship between aggression and cycle stage in adult female rhesus monkeys *(Macaca mulatta)*. *Dissertation Abstracts*, 1979, *39*, 3194.

Mallucci, G., Dickinson, A., Linehan, J., Klöhn, P. C., et al. Depleting neuronal PrP in prion infections prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, 2003, *302*, 871-874.

Malnic, B., Godfrey, P. A., and Buck, L. B. The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 2584-2589.

Malnic, B., Hirono, J. Sato, T., and Buck, L. B. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, *96*, 713-723.

Malsbury, C. W. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiology and Behavior*, 1971, *7*, 797-805.

Mameli, M., Halbout, B., Creton, C., et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: Persistence in the VTA triggers adaptations in the NAC. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 1039-1041.

Mancuso, K., Hauswirth, W. W., Li, Q., et al. Gene therapy for red-green colour blindness in adult primates. *Nature*, 2009, *461*, 784-787.

Mandiyan, V. S., Coats, J. K., and Shah, N. M. Deficits in sexual and aggressive behaviors in Cnga2 mutant mice. *Nature Neuroscience*, 2005, *8*, 1660-1662.

Manji, H. K., Moore, G. J., and Chen, G. Bipolar disorder: Leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *British Journal of Psychiatry*, 2001, *178* (Suppl 41), S107-S109.

Manley, R. S., O'Brien, K. M., and Samuels, S. Fitness instructors' recognition of eating disorders and attendant ethical/liability issued. *Eating Disorders*, 2008, *16*, 103-116.

Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., et al. Positron emission tomographic imaging of serotonin activation effects on prefrontal cortex in healthy volunteers. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1996, *16*, 418-426.

Manning, L., and Campbell, R. Optic aphasia with spared action naming: A description and possible loci of impairment. *Neuropsychologia*, 1992, *30*, 587-592.

Manns, J. R., Hopkins, R. O., and Squire, L. R. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 2003, *38*, 127-133.

Mantione, M., van de Brink, W., Schuurman, P. R., and Denys, D. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: Therapeutic and research implications: Case report. *Neurosurgery*, 2010, *66*, E218.

booksmedicos.org

Mantyh, P. W. Connections of midbrain periaqueductal gray in the monkey. II: Descending efferent projections. *Journal of Neurophysiology,* 1983, *49,* 582-594.

Mao-Draayer, Y., and Panitch, H. Alexia without agraphia in multiple sclerosis: Case report with magnetic resonance imaging localization. *Multiple Sclerosis,* 2004, *10,* 705-707.

Maquet, P. Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural Brain Research,* 1995, *69,* 75-83.

Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Research,* 1990, *413,* 136-143.

Margolin, D. I., and Goodman-Schulman, R. Oral and written spelling impairments. In *Cognitive Neuropsychology in Clinical Practice,* edited by D. I. Margolin. New York: Oxford University Press, 1992.

Margolin, D. I., Marcel, A. J., and Carlson, N. R. Common mechanisms in dysnomia and post-semantic surface dyslexia: Processing deficits and selective attention. In *Surface Dyslexia: Neuropsychological and Cognitive Studies of Phonological Reading,* edited by M. Coltheart. London: Lawrence Erlbaum Associates. 1985.

Margolin, D. I., and Walker, J. A. Personal communication, 1981.

Margolskee, R. G., Dyer, J., Kokrashvili, Z., et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na+-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 15075-15080.

Marinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., et al. Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron,* 2003, *38,* 487-497.

Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A., et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research,* 1995, *671,* 329-332.

Marshall, B. E., and Longnecker, D. E. General anesthetics. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* edited by L. S. Goodman, A. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, and P. Taylor. New York: Pergamon Press, 1990.

Marshall, L., and Born, J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Science,* 2007, *11,* 442-450.

Marson, L. Central nervous system neurons identified after injection of pseudorabies virus into the rat clitoris. *Neuroscience Letters,* 1995, *190,* 41-44.

Marson, L., and McKenna, K. E. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Experimental Brain Research,* 1992, *88,* 313-320.

Marson, L., and McKenna, K. E. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: A transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *Journal of Comparative Neurology,* 1996, *374,* 161-179.

Marson, L., and Murphy, A. Z. Identification of neural circuits involved in female genital responses in the rat: A dual virus and anterograde tracing study. *American Journal of Physiology,* 2006, *291,* 419-428.

Martinez, M., Campion, D., Babron, M. C., and Clergetdarpous, F. Is a single mutation at the same locus responsible for all affected cases in a large Alzheimer pedigree (Fad4)? *Genetic Epidemiology,* 1993, *10,* 431-435.

Martins, I. J., Hone, E., Foster, J. K., Sünram-Lea, S. I., et al. Aoplipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Molecular Psychiatry,* 2006, *11,* 721-736.

Mas, M. Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1995, *19,* 261-277.

Masland, R. H. Neuronal diversity in the retina. *Current Opinion in Neurobiology,* 2001, *11,* 431-436.

Mathalon, D. H., Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Rosenbloom, M. J., et al. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity. *Archives of General Psychiatry,* 2003, *60,* 245-252.

Mathers, C. D., and Loncar, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine,* 2006, *3,* e442.

Mathis, C. A., Klunk, W. E., Price, J. C., and DeKosky, S. T. Imaging technology for neurodegenerative diseases. *Archives of Neurology,* 2005, *62,* 196-200.

Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., and Bonner, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature,* 1990, *346,* 561-564.

Matsumoto, D., and Willingham, B. Spontaneous facial expressions of emotion of congenitally and noncongenitally blind individuals. *Journal of Personality and Social Psychology,* 2009, *96,* 1-10.

Matsunami, H., Montmayeur, J. P., and Buck, L. B. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature,* 2000, *404,* 601-604.

Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., et al. Catechol *O*-methyltransferase *val*158-*met* genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2003, *100,* 6186-6191.

Matteo, S., and Rissman, E. F. Increased sexual activity during the midcycle portion of the human menstrual cycle. *Hormones and Behavior,* 1984, *18,* 249-255.

Matthes, H. W. D., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the
Mu-opioid-receptor gene. *Nature,* 1996, *383,* 819-823.

Matthews, D. B., Simson, P. E., and Best, P. J. Ethanol alters spatial processing of hippocampal place cells: A mechanism for impaired navigation when intoxicated. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1996, *20,* 404-407.

Mattick, J. S. The hidden genetic program of complex organisms. *Scientific American,* 2004, *291,* 60-67.

booksmedicos.org

Mattson, M. P., Haughey, N. J., and Nath, A. Cell death in HIV dementia. *Cell Death and Differentiation*, 2005, *12*, 893-904.

Maviel, T., Durkin, T. P., Menzaghi, F., and Bontempi, B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, 2004, *305*, 96-99.

Mayberg, H. S. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, *119*, 717-725.

Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, *45*, 651-660.

Mayberg, H. S., Silva, J. A., Branna, S. K., et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 728-737.

Mayer, D. J., and Liebeskind, J. C. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain Research*, 1974, *68*, 73-93.

Mayers, A. G., and Baldwin, D. S. Antidepressants and their effect on sleep. *Human Psychopharmacology*, 2005, *20*, 533-559.

Mazur, A. Hormones, aggression, and dominance in humans. In *Hormones and Aggressive Behavior*, edited by B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983.

Mazur, A., and Booth, A. Testosterone and dominance in men. *Behavioral and Brain Sciences*, 1998, *21*, 353-397.

Mazur, A., and Lamb, T. Testosterone, status, and mood in human males. *Hormones and Behavior*, 1980, *14*, 236-246.

McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., Villemagne, V., et al. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: Evidence from positron emission tomography studies with [^{11}C]WIN-35,428. *Journal of Neuroscience*, 1998, *18*, 8417-8422.

McCarley, R. W., and Hobson, J. A. The form of dreams and the biology of sleep. In *Handbook of Dreams: Research, Theory, and Applications*, edited by B. Wolman. New York: Van Nostrand Reinhold, 1979.

McCaul, K. D., Gladue, B. A., and Joppa, M. Winning, losing, mood, and testosterone. *Hormones and Behavior*, 1992, *26*, 486-504.

McCleod, P., Dittrich, W., Driver, J., Perret, D., et al. Preserved and impaired detection of structure from motion by a «motion blind» patient. *Vision and Cognition*, 1996, *3*, 363-391.

McClintock, M. K. Menstrual synchrony and suppression. *Nature*, 1971, *229*, 244-245.

McClintock, M. K., and Adler, N. T. The role of the female during copulation in wild and domestic Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Behaviour*, 1978, *67*, 67-96.

McEwen, B. S., and Sapolsky, R. M. Stress and cognitive function. *Current Biology*, 1995, *5*, 205-216.

McFarland, K., Lapish, C. C., and Kalivas, P. W. Prefrontal glutamate release in the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 2003, *23*, 3531-3537.

McGrath, C. L., Glatt, S. J., Sklar, P., et al. Evidence for genetic association of *RORB* with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 2009, *9*, 70.

McGrath, J., Welham, J., and Pemberton, M. Month of birth, hemisphere of birth and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1995, 167, 783-785.

McIver, B., Connacher, A., Whittle, I., Baylis, P., et al. Adipsic hypothalamic diabetes insipidus after clipping of anterior communicating artery aneurysm. *British Medical Journal*, 1991, *303*, 1465-1467.

McKinley, M. J., Cairns, M. J., Denton, D. A., Egan, G., et al. Physiological and pathophysiological influences on thirst. *Physiology and Behavior*, 2004, *81*, 795-803.

McKinley, M. J., Walker, L. L., Alexiou, T., et al. Osmoregulatory fluid intake but not hypovolemic thirst is intact in mice lacking angiotensin. *American Journal of Physiology*, 2008, *294*, R1533-R1543.

McLaughlin, S. K., McKinnon, P. J., Robichon, A., et al. Gustducin and transducin: A tale of two G proteins. *Ciba Foundation Symposiums*, 1993, *179*, 196-200.

Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 1995, *50*, 83-90.

Medcalf, R. Plasminogen activation-based thrombolysis for ischaemic stroke: The diversity of targets may demand new approaches. *Current Drug Targets*, 2011. Epub ahead of print.

Mednick, S. A., Machon, R. A., and Huttunen, M. O. An update on the Helsinki influenza project. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 292.

Mednick, S., Nakayama, K., and Stickgold, R. Sleep-dependent learning: A nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, 2003, *6*, 697-698.

Melges, F. T. *Time and the Inner Future: A Temporal Approach to Psychiatric Disorders*. New York: John Wiley & Sons, 1982.

Melzak, R. Phantom limbs. *Scientific American*, 1992, *266*, 120-126.

Menco, B. P. M., Bruch, R. C., Dau, B., and Danho, W. Ultrastructural localization of olfactory transduction components: The G protein subunit G_{olf} and type III adenylyl cyclase. *Neuron*, 1992, *8*, 441-453.

Menon, V., and Desmond, J. E. Left superior parietal cortex involvement in writing: Integrating fMRI with lesion evidence. *Cognitive Brain Research*, 2001, *12*, 337-340.

Meredith, M. Chronic recording of vomeronasal pump activation in awake behaving hamsters. *Physiology and Behavior*, 1994, *56*, 345-354.

Meredith, M., and O'Connell, R. J. Efferent control of stimulus access to the hamster vomeronasal organ. *Journal of Physiology*, 1979, *286*, 301-316.

Meeren, H. K., van Heijnsbergen, C. C., and de Gelder, B. Rapid perceptual integration of facial expression and emotional body language. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, *102*, 16518-16523.

Mereu, G., Yoon, K. W. P., Boi, V., Gessa, G. L., et al. Preferential stimulation of ventral tegmental area

booksmedicos.org

dopaminergic neurons by nicotine. *European Journal of Pharmacology*, 1987, *141*, 395-400.
Merikangas, K. R., and Low, N. C. Genetic epidemiology of anxiety disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, *169*, 163-179.
Mesches, M. H., Fleshner, M., Heman, K. L., Rose, G. M., et al. Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus *in vitro*. *Journal of Neuroscience*, 1999, *19*, RC18 (1-5).
Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D., Lohmann, G., et al. FMRI reveals brain regions mediating slow prosodic modulations in spoken sentences. *Human Brain Mapping*, 2002, *17*, 73-88.
Meyer-Bahlburg, H. F. L., Dolezal, C., Baker, S. W., and New, M. I. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Archives of Sexual Behavior*, 2008, *37*, 85-99.
Meyer-Bahlburg, H. F. L. Psychoendocrine research on sexual orientation: Current status and future options. *Progress in Brain Research*, 1984, *63*, 375-398.
Meyer-Bahlburg, H. F. L. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2001, *30*, 155-171.
Meyer-Bahlburg, H. F. L. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Archives of Sexual Behavior*, 2005, *34*, 423-438.
Michel, L., Derkinderen, P., Laplaud, D., Daumas-Duport, B., et al. Emotional facial palsy following striato-capsular infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2008, *79*, 193-194.
Mieda, M., Williams, S. C., Sinton, C. M., Richardson, J. A., et al. Orexin neurons function in an efferent pathway of a food-entrainable circadian oscillator in eliciting food-anticipatory activity and wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 10493-10501.
Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 1998, *50*, S16-S22.
Migues, P. V., Hardt, O., Wu, D. C., et al. PKMζ maintains memories by regulating GluR2-dependent AMPA receptor trafficking. *Nature Neuroscience*, 2010, *13*, 630-634.
Milad, M. R., Vidal-Gonzalez, I., and Quirk, G. J. Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behavioral Neuroscience*, 2004, *118*, 389-394.
Milani, P., Gagliardi, S., Cova, E., and Cereda, C. SOD1 transcriptional and posttranscriptional regulation and its potential implications in ALS. *Neurology Research International*, 2011, Epub ahead of print.
Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., and Siegel, J. M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 2005, *46*, 787-798.
Millar, R. P. Roseweir, A. K., Tello, J. A., et al. Kisspeptin antagonists: Unraveling the role of kisspeptin in reproductive physiology. *Brain Research*, 2010, *1364*, 81-89.
Miller, G. Neurodegeneration: Could they all be prion diseases? *Science*, 2009, *326*, 1337-1339.
Miller, J., Arrasate, M., Shaby, B. A., et al. Quantitative relationships between huntingtin levels, poly-glutamine length, inclusion body formation, and neuronal death provide novel insight into Huntington's disease molecular pathogenesis. *Journal of Neuroscience*, 2010, *30*, 10541-10550.
Miller, N. E. Understanding the use of animals in behavioral research: Some critical issues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1983, *406*, 113-118.
Miller, R. G., Mitchell, J. D., Lyon, M., and Moore, D. H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 2003, *4*, 191-206.
Miller, V. M., and Best, P. J. Spatial correlates of hippocampal unit activity are altered by lesions of the fornix and entorhinal cortex. *Brain Research*, 1980, *194*, 311-323.
Milner, A. D., Perrett, D. I., Johnston, R. S., and Benson, P. J. Perception and action in «visual form agnosia.» *Brain*, 1991, *114*, 405-428.
Milner, B. Memory and the temporal regions of the brain. In *Biology of Memory*, edited by K. H. Pribram and D. E. Broadbent. New York: Academic Press, 1970.
Milner, B., Corkin, S., and Teuber, H. L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia*, 1968, *6*, 317-338.
Mindus, P., Rasmussen, S. A., and Lindquist, C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: Implications for understanding frontal lobe function. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1994, *6*, 467-477.
Minozzi, S., Davoli, M., Bargagli, A. M., et al. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: discussing apparently conflicting results. *Drug and Alcohol Review*, 2010, *29*, 304-317.
Mirenowicz, J., and Schultz, W. Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1994, *72*, 1024-1027.
Mirenowicz, J., and Schultz, W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 1996, *379*, 449-451.
Misanin, J. R., Miller, R. R., and Lewis, D. J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 1968, *160*, 554-555.
Mishkin, M. Visual mechanisms beyond the striate cortex. In *Frontiers in Physiological Psychology*, edited by R. W. Russell. New York: Academic Press, 1966.
Mitchell, J. E. Psychopharmacology of eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1989, *575*, 41-49.
Mitler, M. M. Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy. *Sleep*, 1994, *17*, S103-S106.
Mittal, V. A., Ellman, L. M., and Cannon, T. D. Gene-environment interaction and covatiation in schizophrenia: The role of obstetric complications. *Schizophrenia Bulletin*, 2008, *34*, 1083-1094.

booksmedicos.org

Miyashita, Y. Cognitive memory: Cellular and network machineries and their top-down control. *Science,* 2004, *306,* 435-440.

Mizrahi, A., Crowley, J. C., Shtoyerman, E., and Katz, L. C. High-resolution *in vivo* imaging of hippocampal dendrites and spines. *Journal of Neuroscience,* 2004, *2,* 3147-3151.

Mizuno, Y., Kondo, T., Kuno, S., et al. Early addition of selegiline to L-DOPA treatment is beneficial for patients with Parkinson disease. *Clinical Neuro-pharmacology,* 2010, *33,* 1-4.

Mochizuki, T., Crocker, A., McCormack, S., Yanagisawa, M., et al. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *Journal of Neuroscience,* 2004, *24,* 6291-6300.

Modahl, C., Green, L., Fein, D., et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry,* 1988, *43,* 270-277.

Moghaddam, B., and Bunney, B. S. Differential effect of cocaine on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens: Comparison to amphetamine. *Synapse,* 1989, *4,* 156-161.

Molko, N., Cohen, L., Mangin, J. F., et al. Visualizing the neural bases of a disconnection syndrome with diffusion tensor imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2002, *14,* 629-636.

Mollon, J. D. «Tho' she kneel'd in that place where they grew. . .»: The uses and origins of primate colour vision. *Journal of Experimental Biology,* 1989, *146,* 21-38.

Mombaerts, P. Molecular biology of odorant receptors in vertebrates. *Annual Review of Neuroscience,* 1999, *22,* 487-510.

Monaghan, D. T., and Cotman, C. W. Distribution of NMDA-sensitive L-^{3}H-glutamate binding sites in rat brain as determined by quantitative autoradiography. *Journal of Neuroscience,* 1985, *5,* 2909-2919.

Money, J., and Ehrhardt, A. *Man & Woman, Boy & Girl.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1972.

Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry,* 2008, *65,* 568-576.

Monsonego, A., and Weiner, H. L. Immunotherapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Science,* 2003, *302,* 834-838.

Montagna, P., Gambetti, P., Cortelli, P., and Lugaresi, E. Familial and sporadic fatal insomnia. *The Lancet Neurology,* 2003, *2,* 167-176.

Montero, S., Fuentes, J. A., and Fernandez-Tome, P. Lesions of the ventral noradrenergic bundle prevent the rise in blood pressure induced by social deprivation stress in the rat. *Cellular and Molecular Neurobiology,* 1990, *10,* 497-505.

Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., and Dawson, T. M. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience,* 2005, *28,* 57-87.

Moore, D. R., and Shannon, R. V. Beyond cochlear implants: Awakening the deafened brain. *Nature Neuroscience,* 2009, *12,* 686-691.

Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet,* 2000, *356,* 1241-1242.

Moore, R. Y., and Eichler, V. B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research,* 1972, *42,* 201-206.

Moore, R. Y., Speh, J. C., and Leak, R. K. Supra-chiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Research,* 2002, *309,* 89-98.

Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet,* 2007, *370,* 319-328.

Moran, T. H. Gut peptides in the control of food intake. *International Journal of Obesity,* 2009, *33,* S7-S10.

Moran, T. H., Shnayder, L., Hostetler, A. M., and McHugh, P. R. Pylorectomy reduces the satiety action of cholecystokinin. *American Journal of Physiology,* 1989, *255,* R1059-R1063.

Moretto, G., Ladavas, E., Mattioli, F., and di Pellegrino, G. A psychophysiological investigation of moral judgment after ventromedial prefrontal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2009, *22,* 1888-1899.

Morgan, C. J. A., Freeman, T. P., Schafer, G. L., and Curran, H. V. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Δ9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology,* 2010, *35,* 1879-1885.

Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., et al. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 216-222.

Morris, J. A., Gobrogge, K. L., Jordan, C. L., and Breedlove, S. M. Brain aromatase: Dyed-in-the-wool homosexuality. *Endocrinology,* 2004, *145,* 475-477.

Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature,* 1996, *383,* 812-815.

Morris, N. M., Udry, J. R., Khan-Dawood, F., and Dawood, M. Y. Marital sex frequency and midcycle female testosterone. *Archives of Sexual Behavior,* 1987, *16,* 27-37.

Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., and O'Keefe, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature,* 1982, *297,* 681-683.

Moscovitch, M., and Olds, J. Asymmetries in emotional facial expressions and their possible relation to hemispheric s-pecialization. *Neuropsychologia,* 1982, *20,* 71-81.

Moscovitch, M., Winocur, G., and Behrmann, M. What is special about face recognition? Nineteen experiments on a person with visual object agnosia and dyslexia but normal face recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 1997, *9,* 555-604.

Mosharov, E. V., Larsen, K. R., Kanter, E., et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and α-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron,* 2009, *62,* 218-229.

booksmedicos.org

Mountcastle, V. B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of Neurophysiology,* 1957, *20,* 408-434.

Mukhametov, L. M. Sleep in marine mammals. In *Sleep Mechanisms,* edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984.

Münch, C., and Bertolotti, A. Self-propagation and transmission of misfolded mutant SOD1: Prion or prion-like phenomenon? *Cell Cycle,* 2011, *10,* 1711.

Murray, S. O., Boyaci, H., and Kersten, D. The representation of perceived angular size in human primary visual cortex. *Nature Neuroscience,* 2006, *9,* 429-434.

Murre, J. M. J., Graham, K. S., and Hodges, J. R. Semantic dementia: Relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain,* 2001, *124,* 647-675.

Museo, G., and Wise, R. A. Place preference conditioning with ventral tegmental injections of cystine. *Life Sciences,* 1994, *55,* 1179-1186.

Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology,* 1991, *66,* 705-718.

Myers, R. D., Wooten, M. H., Ames, C. D., and Nyce, J. W. Anorexic action of a new potential neuropeptide Y antagonist [D-Tyr27,36, D-Thr32]-NPY (27-36) infused into the hypothalamus of the rat. *Brain Research Bulletin,* 1995, *37,* 237-245.

Nachev, P., Kennard, C., and Husain, M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2008, *9,* 856-869.

Nadeau, S. E. Impaired grammar with normal fluency and phonology. *Brain,* 1988, *111,* 1111-1137.

Nader, K. Memory traces unbound. *Trends in Neuroscience,* 2003, *26,* 65-72.

Naeser, M. A., Palumbo, C. L., Helm-Estabrooks, N., Stiassny-Eder, D., et al. Severe nonfluency in aphasia: Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain,* 1989, *112,* 1-38.

Nägerl, U. V., Köstinger, G., Anderson, J. C., Martin, K. A. C., et al. Protracted synaptogenesis after activity-dependent spinogenesis in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 8149-8156.

Nair, S. G., Adams-Deutsch, R., Epstein, D. H., and Shaham, Y. The neuropharmacology of relapse to food seeking: Methodology, main findings, and comparison with relapse to drug seeking. *Progress in Neurobiology,* 2009, *89,* 18-45.

Nakahara, D., Ozaki, N., Miura, Y., Miura, H., et al. Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Research,* 1989, *495,* 178-181.

Nakamura, J., Endo, K., Sumida, T., and Hasegawa, T. Bilateral tactile agnosia: A case report. *Cortex,* 1998, *34,* 375-388.

Nakamura, K., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., et al. Participation of the left posterior inferior temporal cortex in writing and mental recall of kanji orthography: A functional MRI study. *Brain,* 2000, *123,* 954-967.

Nakamura, T., and Gold, G. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature,* 1987, *325,* 442-444.

Nakazato, M., Mauakami, N., Date, Y., Kojima, M., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature,* 2001, *409,* 194-198.

Nambu, A. Seven problems on the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology,* 2008, *18,* 595-604.

Nambu, A., Tokuno, H., and Takada, M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal «hyperdirect» pathway. *Neuroscience Research,* 2002, *43,* 111-117.

Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., Hosoya, Y., et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research,* 1999, *827,* 243-260.

Naqvi, N. H., and Bechara, A. The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 2005, *81,* 821-829.

Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., and Bechara, A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science,* 2007, *315,* 531-534.

Nasir, J., Floresco, S. B., O'Kusky, J. R., et al. Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes. *Cell,* 1995, *81,* 811-823.

Nassi, J. J., and Callaway, E. M. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2009, *10,* 360-372.

Nathans, J. The evolution and physiology of human color vision: Insights from molecular genetic studies of visual pigments. *Neuron,* 1999, *24,* 299-312.

Nauta, W. J. H. Hypothalamic regulation of sleep in rats: Experimental study. *Journal of Neurophysiology,* 1946, *9,* 285-316.

Nauta, W. J. H. Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. In *The Frontal Granular Cortex and Behavior,* edited by J. M. Warren and K. Akert. New York: McGraw-Hill, 1964.

Navakkode, S., Sajikumar, S., Sacktor, T. C., and Frey, J. U. Protein kinase Mζ is essential for the induction and maintenance of dopamine-induced long-term potentiation in apical CA1 dendrites. *Learning and Memory,* 2010, *17,* 605-611.

Nazir, T. A., Jacobs, A. M., and O'Regan, J. K. Letter legibility and visual word recognition. *Memory and Cognition,* 1998, *26,* 810-821.

Nef, P., Hermansborgmeyer, I., Artieregpin, H., Beasley, L., et al. Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1992, *89,* 8948-8952.

Nergårdh, R., Ammar, A., Brodin, U., Bergström, J., et al. Neuropeptide Y facilitates activity-based anorexia. *Psychoneuroendocrinology,* 2007, *32,* 493-502.

booksmedicos.org

Nestler, E. J. Under siege: The brain on opiates. *Neuron,* 1996, *16,* 897-900.

Nestor, P. J., Graham, N. L., Fryer, T. D., Williams, B. G., et al. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centered on the left anterior insula. *Brain,* 2003, *126,* 2406-2418.

Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., et al. Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *Journal of Fluency Disorders,* 2005, *30,* 23-39.

Neumeister, A., Konstantinidis, A., Stastny, J., Schwarz, M. J., et al. Association between serotonin transporter gene promotor polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Archives of General Psychiatry,* 2002, *59,* 613-620.

Neumeister, A., Nugent, A. C., Waldeck, T., Geraci, M., et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of General Psychiatry,* 2004, *61,* 765-773.

New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., et al. Blunted prefrontal cortical ^{18}fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Archives of General Psychiatry,* 2002, *59,* 621-629.

Newman, A. J., Supalla, T., Hauser, P. C., et al. Prosodic and narrative processing in American Sign Language: An fMRI study. *NeuroImage,* 2010, *52,* 669-676.

Nichelli, P., Grafman, J., Pietrini, P., Clark, K., et al. Where the brain appreciates the moral of a story. *NeuroReport,* 1995, *6,* 2309-2313.

Nicholl, C. S., and Russell, R. M. Analysis of animal rights literature reveals the underlying motives of the movement: Ammunition for counter offensive by scientists. *Endocrinology,* 1990, *127,* 985-989.

Nicoll, J. A. R., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-β peptide: A case report. *Nature Medicine,* 2003, *9,* 448-452.

Nicoll, R. A., Alger, B. E., and Jahr, C. E. Enkephalin blocks inhibitory pathways in the vertebrate CNS. *Nature,* 1980, *287,* 22-25.

Nicoll, R. A., and Malenka, R. C. A tale of two transmitters. *Science,* 1998, *281,* 360-361.

Nides, M., Oncken, C., Gonzales, D., Rennard, S., et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Archives of Internal Medicine,* 2006, *166,* 1561-1568.

Nili, U., Goldberg, H., Weizman, A., and Dudai, Y. Fear thou not: Activity of frontal and temporal circuits in moments of real-life courage. *Neuron,* 2010, *66,* 949-962.

Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., and Peters, J. A. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiological Review,* 2007, *87,* 165-217.

Nilsson, H. J., Levinsson, A., and Schouenborg, J. Cutaneous field stimulation (CFS): A new powerful method to combat itch. *Pain,* 1997, *71,* 49-55.

NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA stroke study group. *New England Journal of Medicine,* 1995, *333,* 1189-1191.

Nisell, M., Nomikos, G. G., and Svensson, T. H. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse,* 1994, *16,* 36-44.

Nishino, S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Medicine,* 2007, *8,* 373-399.

Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J., et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet,* 2000, *355,* 39-40.

Nissant, A., Bardy, C., Katagiri, H., et al. Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nature Neuroscience,* 2009, *12,* 728-730.

Niwa, M., Kamiya, A., Murai, R., et al. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron,* 2010, *65,* 480-489.

Nobler, M. S., Oquendo, M. A., Kegeles, L. S., Malone, K. M., et al. Deceased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry,* 2001, *158,* 305-308.

Norgren, R., and Grill, H. Brain-stem control of ingestive behavior. In *The Physiological Mechanisms of Motivation,* edited by D. W. Pfaff. New York: Springer-Verlag, 1982.

Normandin, J., and Murphy, A. Z. Nucleus paragigantocellularis afferents in male and female rats: Organization, gonadal steroid receptor expression, and activation during sexual behavior. *Journal of Comparative Neurology,* 2008, *508,* 771-794.

Nothdurfter, C., Rammes, G., Baghai, T. C., et al. TSPO (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile. *Journal of Neuroendocrinology,* 2011. Epub ahead of print.

Novin, D., VanderWeele, D. A., and Rezek, M. Hepatic-portal 2-deoxy-D-glucose infusion causes eating: Evidence for peripheral glucoreceptors. *Science,* 1973, *181,* 858-860.

Novotny, M. V., Ma, W., Wiesler, D., and Zidek, L. Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: The volatile ligands associating with the major urinary protein. *Proceedings of the Royal Society of London B,* 1999, *266,* 2017-2022.

Nowak, D. A., Berner, J., Herrnberger, B., et al. Continuous theta-burst stimulation over the dorsal premotor cortex interferes with associative learning during object lifting. *Cortex,* 2009, *45,* 473-482.

Nugent, N. R., Amstadter, A. B., and Koenen, K. C. Genetics of post-traumatic stress disorder: Informing clinical conceptualizations and promoting future research. *American Journal of Medical Genetics Part C,* 2008, *148C,* 127-132.

booksmedicos.org

Numan, M. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1974, *87,* 746-759.

Numan, M. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Developmental Psychobiology,* 2007, *49,* 12-21.

Numan, M., and Numan, M. J. Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *Journal of Neuroendocrinology,* 1997, *9,* 369-384.

Nutt, D. J., Glue, P., Lawson, C. W., and Wilson, S. Flumazenil provocation of panic attacks: Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorders. *Archives of General Psychiatry,* 1990, *47,* 917-925.

Oaknin, S., Rodriguez del Castillo, A., Guerra, M., Battaner, E., et al. Change in forebrain Na, K-ATPase activity and serum hormone levels during sexual behavior in male rats. *Physiology and Behavior,* 1989, *45,* 407-410.

Oberman, L. M., Winkielman, P., and Ramachandran, V. S. Face to face: Blocking facial mimicry can selectively impair recognition of emotional expressions. *Social Neuroscience,* 2007, *2,* 167-178.

Obler, L. K., and Gjerlow, K. *Language and the Brain.* Cambridge, England: Cambridge University Press, 1999.

O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A., and Volpicelli, J. R. Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol,* 1996, *13,* 35-39.

Ockleford, E. M., Vince, M. A., Layton, C., and Reader, M. R. Responses of neonates to parents' and others' voices. *Early Human Development,* 1988, *18,* 27-36.

Oertel, D., and Young, E. D. What's a cerebellar circuit doing in the auditory system? *Trends in Neuroscience,* 2004, *27,* 104-110.

Ogawa, S., Olazabal, U. E., Parhar, I. S., and Pfaff, D. W. Effects of intrahypothalamic administration of antisense DNA for progesterone receptor mRNA on reproductive behavior and progesterone receptor immunoreactivity in female rat. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 1766-1774.

Ogden, C. L., Carroll, M. D., and Flegal, K. M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America,* 2003, *32,* 741-760.

O'Keefe, J., and Bouma, H. Complex sensory properties of certain amygadala units in the freely moving cat. *Experimental Neurology,* 1969, *23,* 384-98.

O'Keefe, J., and Dostrovsky, T. The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research,* 1971, *34,* 171-175.

Olanow, C. W., Goetz, C. G., Kordower, J. H., Stoessl, A. J., et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology,* 2003, *54,* 403-414.

Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., et al. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience,* 2002, *5,* 900-904.

Olds, J. Commentary. In *Brain Stimulation and Motivation,* edited by E. S. Valenstein. Glenview, Ill.: Scott, Foresman, 1973.

Oleksenko, A. I., Mukhametov, L. M., Polyakova, I. G., Supin, A. Y., et al. Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins. *Journal of Sleep Research,* 1992, *1,* 40-44.

Oliveri, M., Turriziani, P., Carlesimo, G. A., Koch, G., et al. Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex,* 2001, *11,* 606-618.

Olsson, A., Nearing, K. I., and Phelps, E. A. Learning fears by observing others: The neural systems of social fear transmission. *SCAN,* 2007, *2,* 3-11.

Olszewski, P. K., Fredriksson, R., Olszewska, A. M., et al. Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neuroscience,* 2009, *10,* 129.

Omura, K., Tsukamoto, T., Kotani, Y., Ohgami, Y., et al. Neural correlates of phoneme-to-grapheme conversion. *Neuroreport,* 2004, *15,* 949-953.

O'Neill, J., Pleydell-Vouverie, B., Dupret, D., and Csicsvari, J. Play it again: Reactivation of waking experience and memory. *Trends in Neuroscience,* 2010, *33,* 220-229.

Opitz, B., and Friederici, A. D. Interactions of the hippocampal system and the prefrontal cortex in learning language-like rules. *NeuroImage,* 2003, *19,* 1730-1737.

Opitz, B., and Friederici, A. D. Neural basis of processing sequential and hierarchical syntactic structures. *Human Brain Mapping,* 2007, *28,* 585-592.

Orzel-Gryglewska, J. Consequences of sleep deprivation. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health,* 2010, *23,* 95-114.

Osaka, N., Osaka, M., Morishita, M., Kondo, H., et al. A word expressing affective pain activates the anterior cingulate cortex in the human brain: an fMRI study. *Behavioural Brain Research,* 2004, *153,* 123-127.

Ossebaard, C. A., Polet, I. A., and Smith, D. V. Amiloride effects on taste quality: Comparison of single and multiple response category procedures. *Chemical Senses,* 1997, *22,* 267-275.

Ostrowsky, K., Magnin, M., Tyvlin, P., Isnard, J., et al. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: A study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex,* 2002, *12,* 376-385.

Otsuki, M., Soma, Y., Arai, T., Otsuka, A., et al. Pure apraxic agraphia with abnormal writing stroke sequences: Report of a Japenese patient with a left superior parietal haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1999, *66,* 233-237.

Otsuki, M., Soma, Y., Arihiro, S., Watanabe, Y., et al. Dystypia: Isolated typing impairment without aphasia, apraxia or visuospatial impairment. *European Neurology,* 2002, *47,* 136-140.

Otto, M. W., Tolin, D. F., Simon, N. M., et al. Efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 365-370.

booksmedicos.org

Overduin, J., Frayo, R. S., Grill, H. J., Kaplan, J. M., et al. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Encodrinology,* 2005, *146,* 845-850.

Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain,* 1992, *115,* 1727-1751.

Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics,* 2011. *238,* e1-e8.

Packard, M. G., and Teather, L. A. Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphonopentanoic acid. *Behavioral Neuroscience,* 1997, *111,* 543-551.

Padberg, F., and Moller, H. J. Repetitive transcranial magnetic stimulation: Does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs,* 2003, *17,* 383-403.

Pallast, E. G. M., Jongbloet, P. H., Straatman, H. M., and Zeilhuis, G. A. Excess of seasonality of births among patients with schizophrenia and seasonal ovopathy. *Schizophrenia Bulletin,* 1994, *20,* 269-276.

Papadimitriou, G. N., Christodoulou, G. N., Katsouyanni, K., and Stefanis, C. N. Therapy and prevention of affective illness by total sleep deprivation. *Journal of the Affective Disorders,* 1993, *27,* 107-116.

Papassotiropoulos, A., Wollmer, M. A., Aguzzi, A., Hock, C., et al. The prion gene is associated with human long-term memory. *IHuman Molecular Genetics,* 2005, *14,* 2241-2246.

Papez, J. W. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry,* 1937, *38,* 725-744.

Pardo, J. V., Sheikh, S. A., Schwindt, G. C., Lee, J. T., et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *NeuroImage,* 2008, *42,* 879-889.

Paré, D., Quirk, G. J., and LeDoux, J. E. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of Neurophysiology,* 2004, *92,* 1-9.

Park, Y. U., Jeong, J., Lee, H., et al. *Disrupted-in-schizophrenia* 1 (DISC1) plays essential roles in mitochondria in collaboration with mitofilin. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2010, *107,* 17785-17790.

Parker, A. J. Binocular depth perception and the cerebral cortex. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2007, *8,* 379-391.

Parmentier, R., Ohtsu, H., Djebbara-Hannas, Z., Valatx, J. L., et al. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: Evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 7695-7711.

Pascoe, J. P., and Kapp, B. S. Electrophysiological characteristics of amygdaloid central nucleus neurons during Pavlovian fear conditioning in the rabbit. *Behavioural Brain Research,* 1985, *16,* 117-133.

Pasterski, V. L., Geffner, M. E., Brain, C., Hindmarsh, P., et al. Prenatal hormones and postnatal socializtion by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Development,* 2005, *76,* 264-278.

Pattatucci, A. M. L., and Hamer, D. H. Development and familiality of sexual orientation in females. *Behavior Genetics,* 1995, *25,* 407-420.

Paulesu, E., Démonet, J. F., Fazio, F., McCrory, E., et al. Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science,* 2001, *291,* 2165-2167.

Pauls, D. L., and Leckman, J. F. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. *New England Journal of Medicine,* 1986, *315,* 993-997.

Pauls, D. L., Towbin, K. E., Leckman, J. F., Zahner, G. E., et al. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder: Evidence supporting a genetic relationship. *Archives of General Psychiatry,* 1986, *43,* 1180-1182.

Paulus, M. P., Feinstein, J. S., Castillo, G., et al. Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing. *Archives of General Psychiatry,* 2005, *62,* 282-288.

Pazzaglia, M., Smania, N., Corato, E., and Aglioti, S. M. Neural underpinnings of gesture discrimination in patients with limb apraxia. *Journal of Neuroscience,* 2008, *28,* 3030-3041.

Peck, B. K., and Vanderwolf, C. H. Effects of raphe stimulation on hippocampal and neocortical activity and behaviour. *Brain Research,* 1991, *568,* 244-252.

Pedersen, C. B., and Mortensen, P. B. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry,* 2001, *58,* 1039-1046.

Pedersen-Bjergaard, U., Host, U., Kelbaek, H., Schifter, S., et al. Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scandanavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation,* 1996, *56,* 497-503.

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron,* 2004, *44,* 535-545.

Pellerin, L., Bouzier-Sore, A. K., Aubert, A., Serres, S., et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: An update. *Glia,* 2007, *55,* 1251-1262.

Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science,* 1995, *269,* 540-543.

Pelphrey, K. A., Morris, J. P., Michelich, C. R., Allison, T., et al. Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: An fMRI study of eye, mouth and hand movements. *Cerebral Cortex,* 2005, *15,* 1866-1876.

Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., et al. Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 2002, *32,* 249-261.

Pelphrey, K. A., Singerman, J. D., Allison, T., and McCarthy, G. Brain activation evoked by perception of

booksmedicos.org

gaze shifts: The influence of context. *Neuropsychologia*, 2003, *41*, 156-170.

Penfield, W., and Perot, P. The brain's record of auditory and visual experience: A final summary and discussion. *Brain*, 1963, *86*, 595-697.

Penfield, W., and Rasmussen, T. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization*. Boston: Little, Brown & Co., 1950.

Perani, D., Saccuman, M. C., Scifo, P., et al. Functional specializations for music processing in the human newborn brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2010, *107*, 4758-4763.

Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., et al. In *vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 5638-5643.

Peretz, I., Blood, A. J., Penhune, V., and Zatorre, R. Cortical deafness to dissonance. *Brain*, 2001, *124*, 928-940.

Peretz, I., Cummings, S., and Dubé, M. P. The genetics of congenital amusia (tone deafness): A family-aggregation study. *American Journal of Human Genetics*, 2007, *81*, 582-588.

Peretz, I., Gagnon, L., and Bouchard, B. Music and emotion: Perceptual determinants, immediacy, and isolation after brain damage. *Cognition*, 1998, *68*, 111-141.

Peretz, I., and Zatorre, R. J. Brain organization for music processing. *Annual Review of Psychology*, 2005, *56*, 89-114.

Perez, M. A., Tanaka, S., Wise, S. P., et al. Time-specific contribution of the supplementary motor area to intermanual transfer of procedural knowledge. *Journal of Neuroscience*, 2008, *28*, 9664-9669.

Perlmutter, S. J., Garvey, M. A., Castellanos, X., et al. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *American Journal of Psychiatry*, 1998, *155*, 1592-1598.

Perrett, D. I., Hietanen, J. K., Oram, M. W., and Benson, P. J. Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 1992, *335*, 23-30.

Pert, C. B., Snowman, A. M., and Snyder, S. H. Localization of opiate receptor binding in presynaptic membranes of rat brain. *Brain Research*, 1974, *70*, 184-188.

Peters, J., LaLumiere, R. T., and Kalivas, P. W. Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *Journal of Neuroscience*, 2008, *28*, 6046-6053.

Petersen, S. E., Miezin, F. M., and Allman, J. M. Transient and sustained responses in four extrastriate visual areas of the owl monkey. *Experimental Brain Research*, 1988, *70*, 55-60.

Petkov, C. I., Kayser, C., Augath, M., and Logothetis, N. K. Functional imaging reveals numerous fields in the monkey auditory cortex. *PLoS Biology*, 2006, *4*, 1213-1226.

Peuskens, H., Sunaert, S., Dupont, P., Van Hecke, P., et al. Human brain regions involved in heading estimation. *Journal of Neuroscience*, 2001, *21*, 2451-2461.

Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., et al. Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 919-926.

Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain: A review and meta-analysis. *Neurophysiology Clinics*, 2000, 30, 263-288.

Pfaff, D. W., and Sakuma, Y. Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Journal of Physiology*, 1979, *288*, 203-210.

Pfaus, J. G., Kleopoulos, S. P., Mobbs, C. V., Gibbs, R. B., et al. Sexual stimulation activates c-fos within estrogen-concentrating regions of the female rat forebrain. *Brain Research*, 1993, *624*, 253-267.

Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C., and Dapretto, M. Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *NeuroImage*, 2008, *39*, 2076-2085.

Pfleiderer, B., Zinkirciran, S., Arolt, V., Heindel, W., et al. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, *8*, 269-272.

Pfister, E. L., Kennington, L., Straubhaar, J., et al. Five siRNAs targeting three SNPs may provide therapy for three-quarters of Huntington's disease patients. *Current Biology*, 2009, *19*, 774-778.

Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., and Tancer, M. E. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 2005, *59*, 424-429.

Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., and LeDoux, J. E. Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004, *43*, 897-905.

Phiel, C. J., and Klein, P. S. Molecular targets of lithium action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2001, *41*, 789-813.

Phillips, M. I., and Felix, D. Specific angiotensin II receptive neurons in the cat subfornical organ. *Brain Research*, 1976, *109*, 531-540.

Phillips, R. G., and LeDoux, J. E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 1992, *106*, 274-285.

Piccirillo, J. F., Duntley, S., and Schotland, H. Obstructive sleep apnea. *Journal of the American Medical Association*, 2000, *284*, 1492-1494.

Pickles, J. O., and Corey, D. P. Mechanoelectrical transduction by hair cells. *Trends in Neuroscience*, 1992, *15*, 254-259.

Pijl, S., and Schwarz, D. W. F. Intonation of musical intervals by musical intervals by deaf subjects stimulated with single bipolar cochlear implant electrodes. *Hearing Research*, 1995a, *89*, 203-211.

booksmedicos.org

Pijl, S., and Schwarz, D. W. F. Melody recognition and musical interval perception by deaf subjects stimulated with electrical pulse trains through single cochlear implant electrodes. *Journal of the Acoustical Society of America,* 1995b, *98,* 886-895.

Pike, K. M., Walsh, B. T., Vitousek, K., Wilson, G. T., et al. Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry,* 2003, *160,* 2046-2049.

Pinkham, A. E., Brenhsinger, C., Kohler, C., et al. Actively paranoid patients with schizophrenia over attribute anger to neutral faces. *Schizophrenia Research,* 2011. *125,* 174-178.

Pitcher, D., Garrido, L., Walsh, V., and Duchaine, B. C. Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *Journal of Neuroscience,* 2008. *28,* 8929-8933.

Pitkänen, A., Savander, V., and LeDoux, J. E. Organization of intra-amygdaloid circuits: An emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neuroscience,* 1997, *20,* 517-523.

Pleim, E. T., and Barfield, R. J. Progesterone versus estrogen facilitation of female sexual behavior by intracranial administration to female rats. *Hormones and Behavior,* 1988, *22,* 150-159.

Ploeger, A., Raijmakers, M. E. J., van der Maas, H. L. J., and Galis, F. The association between autism and errors in early embryogenesis: What is the causal mechanism? *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 602-607.

Pobric, G., Jefferies, E., and Lambon Ralph, M. A. Anterior temporal lobes mediate semantic representation: Mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 20137-20141.

Pobric, G., Mashal, N., Faust, M., and Lavidor, M. The role of the right cerebral hemisphere in procedding novel metaphoric expressions: A transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2008, *20,* 1-12.

Poeppel, D. Pure word deafness and the bilateral processing of the speech code. *Cognitive Science,* 2001, *25,* 679-693.

Poggio, G. F., and Poggio, T. The analysis of stereopsis. *Annual Review of Neuroscience,* 1984, *7,* 379-412.

Poizner, H., Feldman, A. G., Levin, M. F., Berkinblit, M. B., et al. The timing of arm-trunk coordination is deficient and vision-dependent in Parkinson's patients during reaching movements. *Experimental Brain Research,* 2000, *133,* 279-292.

Polymeropoulos, M. H., Higgins, J. J., Golbe, L. I., Johnson, W. G., et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science,* 1996, *274,* 1197-1199.

Pomp, D., and Nielsen, M. K. Quantitative genetics of energy balance: Lessons from animal models. *Obesity Research,* 1999, *7,* 106-110.

Pompili, M., Mancinelli, I., Girardi, P., Ruberto, A., et al. Suicide in anorexia nervosa: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders,* 2004, *36,* 99-103.

Popko, B. Myelin maintenance: Axonal support required. *Nature Neuroscience,* 2010, *13,* 275-277.

Popova, N. K. From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system. *BioEssays,* 2006, *28,* 495-503.

Poremba, A., Saunders, R. C., Crane, A. M., Cook, M., et al. Functional mapping of the primate auditory system. *Science,* 2003, *299,* 568-572.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., and McCarley, R. W. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: An *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience,* 2000, *99,* 507-517.

Porrino, L. J., Lyons, D., Smith, H. R., Daunais, J. B., et al. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *Journal of Neuroscience,* 2004, *24,* 3554-3562.

Porrino, L. J., Smith, H. R., Nader, M. A., and Beveridge, T. J. The effects of cocaine: a shifting target over the course of addiction. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry,* 2007, *31,* 1593-1600.

Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S. J., et al. Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature Neuroscience,* 2007, *10,* 27-29.

Posmontier, B. Sleep quality in women with and witout postpartum depression. *Journal of Obstetric, Gynecolnic, and Neonatal Nursing,* 2008, *37,* 722-735.

Preti, G., Wysocki, C. J., Barnhart, K. T., Sondheimer, S. J., et al. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsitile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biology of Reproduction,* 2003, *68,* 2107-2113.

Price, E. O., Katz, L. S., Wallach, S. J. R., and Zenchak, J. J. The relationship of male-male mounting to the sexual preferences of young rams. *Applied Animal Behavior Science,* 1988, *21,* 347-352.

Price, D. B. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science,* 2000, *288,* 1769-1772.

Price, L. H., and Heninger, G. R. Drug therapy: Lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine,* 1994, *331,* 591-598.

Pritchard, T. C., Hamilton, R. B., Morse, J. R., and Norgren, R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis. Journal of Comparative Neurology,* 1986, *244,* 213-228.

Proctor, W. R., Soldo, B. L., Allan, A. M., and Dunwiddie, T. V. Ethanol enhances synaptically evoked GABAA receptor-mediated responses in cerebral cortical neurons in rat brain slices. *Brain Research,* 1992, *595,* 220-227.

Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., et al. A novel human opsin in the inner retinal *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 600-605.

Prusiner, S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science,* 1982, *216,* 136-144.

Pulvermüller, F., and Fadiga, L. Active perception: Sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *11,* 351-360.

booksmedicos.org

Pulvermüller, F., Huss, M., Kherif, F., et al. Motor cortex maps articulatory features of speech sounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 7865-7870.

Qu, D., Ludwig, D. S., Gammeltoft, S., Piper, M., et al. A role for melanin concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature,* 1996, *380,* 243-247.

Quirk, G. J., Muller, R. U., Kubie, J. L., and Ranck, J. B. The positional firing properties of medial entorhinal neurons: Description and comparison with hippocampal place cells. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 1945-1963.

Rahman, Q., and Hull, M. S. An empirical test of the kin selection hypothesis for male homosexuality. *Archives of Sex Behavior,* 2005, *34,* 461-467.

Raine, A., Meloy, J. R., Bihrle, S., Stoddard, J., et al. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behavioral Science and the Law,* 1998, *16,* 319-332.

Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science,* 1997, *277,* 968-971.

Rakic, P. Specification of cerebral cortical areas. *Science,* 1988, *241,* 170-176.

Rakic, P. Evolution of the neocortex: A perspective from developmental biology. *Nature Reviews Neuroscience,* 2009, *10,* 724-735.

Ramachandran, V. S., and Hirstein, W. The perception of phantom limbs. *Brain,* 1998, *121,* 1603-1630.

Ralph, M. R., and Lehman, M. N. Transplantation: A new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. *Trends in Neurosciences,* 1991, *14,* 362-366.

Ramakrishnan, K., and Scheid, D. C. Treatment options for insomnia. *American Family Physician,* 2007, 76, 517-526.

Ramanathan, L., Gulyani, S., Nienhuis, R., and Siegel, J. M. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport,* 2002, *13,* 1387-1390.

Ramesh, V., Thakkar, M. M., Strecker, R. E., Basheer, R., et al. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behavioural Brain Research,* 2004, *152,* 271-278.

Ramirez, I. Why do sugars taste good? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 125-134.

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., et al. Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain,* 2003, *126,* 841-865.

Ranganath, C., DeGutis, J., and D'Esposito, M. Category-specific modulation of inferior temporal activity during working memory encoding and maintenance. *Cognitive Brain Research,* 2004, *20,* 37-45.

Rapcsak, S. Z., and Beeson, P. M. The role of the left posterior inferior temporal cortex in spelling. *Neurology,* 2004, *62,* 2221-2229.

Rapin, I. Autism in search of a home in the brain. *Neurology,* 1999, *52,* 902-904.

Rapoport, J. L. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology,* 1991, *5,* 1-10.

Rapoport, J. L., Ryland, D. H., and Kriete, M. Drug treatment of canine acral lick: An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1992, *49,* 517-521

Rasmusson, D. D., Clow, K., and Szerb, J. C. Modification of neocortical acetylcholine release and electroencephalogram desynchronization due to brain stem stimulation by drugs applied to the basal forebrain. *Neuroscience,* 1994, *60,* 665-677.

Rattenborg, N. C., Lima, S. L., and Amlaner, C. J. Facultative control of avian unihemispheric sleep under the risk of predation. *Behavioural Brain Research,* 1999, *105,* 163-172.

Rauch, S. L., Shin, L. M., and Phelps, E. A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research—Past, present, and future. *Biological Psychiatry,* 2006, *60,* 376-382.

Rausch, J. L., Johnson, M. E., Fei, Y. J., Li, J. Q., et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: Influence on SSRI treatment trial outcome. *Biological Psychiatry,* 2002, *51,* 723-732.

Raupach, T., and van Schayck, C. P. Pharmacotherapy for smoking cessation. *CNS Drugs,* 2011, *26,* 371-382.

Rauschecker, J. P., and Scott, S. K. Maps and streams in the auditory cortex: Nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature Neuroscience,* 2009, *12,* 718-724.

Rauschecker, J. P., and Tian, B. Mechanisms and streams for processing of «what» and «where» in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2000, *97,* 11800-11806.

Ravussin, E., Valencia, M. E., Esparza, J., Bennett, P. H., et al. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care,* 1994, *17,* 1067-1074.

Reber, P. J., and Squire, L. R. Encapsulation of implicit and explicit memory in sequence learning. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 1998, *10,* 248-263.

Recer, P. Study: English is a factor in dyslexia. Washington, D.C.: Associated Press, 16 March 2001.

Rechtschaffen, A., and Bergmann, B. M. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural Brain Research,* 1995, *69,* 55-63.

Rechtschaffen, A., and Bergmann, B. M. Sleep deprivation in the rat: An update of the 1989 paper. *Sleep,* 2002, *25,* 18-24.

Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A., et al. Sleep deprivation in the rat. X: Integration and discussion of the findings. *Sleep,* 1989, *12,* 68-87.

Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., and Winter, J. B. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science,* 1983, *221,* 182-184.

Reddrop, C., Moldrich, R. X., Beart, P. M., Farso, M., et al. Vampire bat salivary plasminogen activator

booksmedicos.org

(desmoteplase) inhibits tissue-type plasminogen activator-induced potentiation of excitotoxic injury. *Stroke,* 2005, *36,* 1241-1246.

Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *11,* 760-772.

Reed, C. L., Caselli, R. J., and Farah, M. J. Tactile agnosia: Underlying impairment and implications for normal tactile object recognition. *Brain,* 1996, *119,* 875-888.

Reed, J. M., and Squire, L. R. Retrograde amnesia for facts and events: Findings from four new cases. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 3943-3954.

Regan, B. C., Julliot, C., Simmen, B., Vienot, F., et al. Fruits, foliage and the evolution of primate colour vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B,* 2001, *356,* 229-283.

Rehn, A. E., Van Den Buuse, M., Copolov, D., Briscoe, T., et al. An animal model of chronic placental insufficiency: Relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience,* 2004, *129,* 381-391.

Reid, C. A., Dixon, D. B., Takahashi, M., Bliss, T. V. P., et al. Optical quantal analysis indicates that long-term potentiation at single hippocampal mossy fiber synapses is expressed through increased release probability, recruitment of new release sites, and activation of silent synapses. *Journal of Neuroscience,* 2004, *243,* 3618-3626.

Reid, L. D. Endogenous opioids and alcohol dependence: Opioid alkaloids and the propensity to drink alcoholic beverages. *Alcohol,* 1996, *13,* 5-11.

Reinehr, T., Roth, C. L., Schernthaner, G. H., Kopp, H. P., et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obesity Surgery,* 2007, *17,* 1571-1577.

Reiner, W. G. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism,* 2005, *18,* 549-553.

Rempe, M. J., Best, J., and Terman, D. A mathematical model of the sleep/wake cycle. *Journal of Mathematical Biology,* 2010, *60,* 615-644.

Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., and Amaral, D. G. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 5233-5255.

Ren, Y., Whattard, J., Higuera-Matas, A., et al. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *Journal of Neuroscience,* 2009, *29,* 14764-14769.

Renthal, W., Kumar, A., Xiao, G., et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron,* 2009, *62,* 335-348.

Ressler, K. J., and Mayberg, H. S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience,* 2007, *10,* 1116-1124.

Ressler, K. J., Rothbaum, M. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry,* 2004, *61,* 1136-1134.

Ressler, K. J., Sullivan, S. L., and Buck, L. A molecular dissection of spatial patterning in the olfactory system. *Current Opinion in Neurobiology,* 1994, *4,* 588-596.

Rétey, J. V., Adam, M., Honneger, E., et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2005, *102,* 15676-15681.

Reynolds, D. V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science,* 1969, *164,* 444-445.

Rhees, R. W., Shryne, J. E., and Gorski, R. A. Onset of the hormone-sensitive perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *Journal of Neurobiology,* 1990a, *21,* 781-786.

Rhees, R. W., Shryne, J. E., and Gorski, R. A. Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Developmental Brain Research,* 1990b, *52,* 17-23.

Rice, N. J., Valyear, K. F., Goodale, M. A., Milner, A. D., et al. Orientation sensitivity to graspable objects: An fMRI adaptation study. *NeuroImage,* 2007, *36,* T87-T93.

Riemann, D., Wiegand, M., and Berger, M. Are there predictors for sleep deprivation response in depressive patients? *Biological Psychiatry,* 1991, *29,* 707-710.

Rijntjes, M., Dettmers, C., Buchel, C., Kiebel, S., et al. A blueprint for movement: Functional and anatomical representations in the human motor system. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 8043-8048.

Riley, E. P., Infante, M. A., and Warren, K. R. Fetal alcohol spectrum disorders: An overview. *Neuropsychology Review,* 2011, *21,* 73-80.

Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., et al. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nature Neuroscience,* 2008, *11,* 426-428.

Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., et al. Interaction between the serotonin transporter gene *(5-HTTLPR),* stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association,* 2009, *301,* 2462-2471.

Rissman, E. F., Early, A. H., Taylor, J. A., Korach, K. S., et al. Estrogen receptors are essential for female sexual receptivity. *Endocrinology,* 1997, *138,* 507-510.

Ritter, R. C., Brenner, L., and Yox, D. P. Participation of vagal sensory neurons in putative satiety signals from the upper gastrointestinal tract. In *Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents,* edited by S. Ritter, R. C. Ritter, and C. D. Barnes. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992.

Ritter, S., Dinh, T. T., and Friedman, M. I. Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of

booksmedicos.org

feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Research,* 1994, *646,* 53-64.

Ritter, S., Dinh, T. T., and Zhang, Y. Localization of hindbrain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose. *Brain Research,* 2000, 856, 37-47.

Ritter, S., and Taylor, J. S. Vagal sensory neurons are required for lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. *American Journal of Physiology,* 1990, *258,* R1395-R1401.

Rizzolatti, G., and Sinigaglia, C. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: Interpretations and misinterpretations. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *11,* 264-274.

Rizzolatti, R., Fogassi, L., and Gallese, V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2001, *2,* 661-670.

Rizzoli, S. O., and Betz, W. J. Synaptic vesicle pools. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2005, *6,* 57-69.

Robbins, L. N., Helzer, J. E., Weissman, M. M., Orvaschel, H., et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry,* 1984, *41,* 949-958.

Roberts, S. C., Havlicek, J., Flegr, J., Mruskova, M., et al. Female facial attractiveness increases during the fertile phase of the menstrual cycle. *Biology Letters,* 2004, *271,* S270-S272.

Robertson, G. S., Pfaus, J. G., Atkinson, L. J., Matsumura, H., et al. Sexual behavior increases c-fos expression in the forebrain of the male rat. *Brain Research,* 1991, *564,* 352-357.

Robinson, D., Wu, H., Munne, R. A., Ashtari, M., et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1995, *52,* 393-398.

Robinson, F. R. Role of the cerebellum in movement control and adaptation. *Current Opinion in Neurobiology,* 1995, *5,* 755-762.

Rodman, H. R., Gross, C. G., and Albright, T. D. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. I: Effects of striate cortex removal. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 2033-2050.

Rodman, H. R., Gross, C. G., and Albright, T. D. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II: Effects of superior colliculus removal. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 1154-1164.

Roe, A. W., Parker, A. J., Born, R. T., and DeAngelis, G. C. Disparity channels in early vision. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 11820-11831.

Roeltgen, D. P., Rothi, L. H., and Heilman, K. M. Linguistic semantic apraphia: A dissociation of the lexical spelling system from semantics. *Brain and Language,* 1986, *27,* 257-280.

Roffwarg, H. P., Dement, W. C., Muzio, J. N., and Fisher, C. Dream imagery: Relation to rapid eye movements of sleep. *Archives of General Psychiatry,* 1962, *7,* 235-258.

Roffwarg, H. P., Muzio, J. N., and Dement, W. C. Ontogenetic development of human sleep-dream cycle. *Science,* 1966, *152,* 604-619.

Rogawski, M. A., and Wenk, G. L. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews,* 2003, *9,* 275-308.

Roland, P. E. Metabolic measurements of the working frontal cortex in man. *Trends in Neurosciences,* 1984, *7,* 430-435.

Rolls, E. T. Feeding and reward. In *The Neural Basis of Feeding and Reward,* edited by B. G. Hobel and D. Novin. Brunswick, Me.: Haer Institute, 1982.

Rolls, E. T. Learning mechanisms in the temporal lobe visual cortex. *Behavioural Brain Research,* 1995, *66,* 177-185.

Rolls, E. T., and Baylis, G. C. Size and contrast have only small effects on the responses to faces of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey. *Experimental Brain Research,* 1986, *65,* 38-48.

Rolls, E. T., Murzi, E., Yaxley, S., Thorpe, S. J., et al. *Brain Research,* 1986, *368,* 79-86.

Rolls, E. T., Yaxley, S., and Sienkiewicz, Z. J. Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology,* 1990, *64,* 1055-1066.

Romanovsky, A. A. Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology,* 2007, *292,* R37-R46.

Rosa, R. R., and Bonnet, M. H. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine,* 2000, *62,* 474-482.

Rose, J. D. Changes in hypothalamic neuronal function related to hormonal induction of lordosis in behaving hamsters. *Physiology and Behavior,* 1990, *47,* 1201-1212.

Rose, J. E. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology,* 2006, *184,* 274-285.

Roselli, C. E., Larkin, K., Resko, J. A., Stellflug, J. N., et al. The volume of a sexually dimorphic nucleus in the ovine medial preoptic area/anterior hypothalamus varies with sexual partner preference. *Endocrinology,* 2004, *145,* 478-483.

Rosenblatt, J. S., Hazelwood, S., and Poole, J. Maternal behavior in male rats: Effects of medial preoptic area lesions and presence of maternal aggression. *Hormones and Behavior,* 1996, *30,* 201-215.

Rosenthal, D. A program of research on heredity in schizophrenia. *Behavioral Science,* 1971, *16,* 191-201.

Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, C., Lewy, A. J., et al. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry,* 1984, *41,* 72-80.

Rosenthal, N. E., Sack, D. A., James, S. P., Parry, B. L., et al. Seasonal affective disorder and phototherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1985, *453,* 260-269.

Roses, A. D. A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics,* 1997, *1,* 3-11.

booksmedicos.org

Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2010, Issue 9.

Roth, M., Decery, J., Raybaudi, M., Massarelli, R., et al. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport,* 1996, *7,* 1280-1284.

Rothbaum, B. O., and Davis, M. Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Annals of the New York Academy of Science,* 2003, *1008,* 112-121.

Rothman, S. M., and Olney, J. W. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends in Neurosciences,* 1987, *10,* 299-302.

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 891-896.

Rubin, B. S., and Barfield, R. J. Priming of estrous responsiveness by implants of 17B-estradiol in the ventromedial hypothalamic nucleus of female rats. *Endocrinology,* 1980, *106,* 504-509.

Rubin, L. L., and Staddon, J. M. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annual Review of Neuroscience,* 1999, *22,* 11-28.

Rück, C., Karlsson, A., Steele, J. D., Edman, G., et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 2008, *65,* 914-922.

Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., and Malinow, R. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science,* 2005, *308,* 83-88.

Rusak, B., and Morin, L. P. Testicular responses to photoperiod are blocked by lesions of the suprachiasmatic nuclei in golden hamsters. *Biology of Reproduction,* 1976, *15,* 366-374.

Russchen, F. T., Amaral, D. G., and Price, J. L. The afferent connections of the substantia innominata in the monkey, *Macaca fascicularis. Journal of Comparative Neurology,* 1986, *242,* 1-27.

Russell, G. F. M., and Treasure, J. The modern history of anorexia nervosa: An interpretation of why the illness has changed. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1989, *575,* 13-30.

Russell, M. J. Human olfactory communication. *Nature,* 1976, *260,* 520-522.

Russell, M. J., Switz, G. M., and Thompson, K. Olfactory influences on the human menstrual cycle. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 1980, *13,* 737-738.

Rutter, M. Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* 1983, *24,* 513-531.

Ryba, N. J., and Tirindelli, R. A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron,* 1997, *19,* 371-392.

Ryback, R. S., and Lewis, O. F. Effects of prolonged bed rest on EEG sleep patterns in young, healthy volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1971, *31,* 395-399.

Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., and Malenka, R. C. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron,* 2003, *37,* 577-582.

Saayman, G. S. Aggressive behaviour in free-ranging chacma baboons *(Papio ursinus). Journal of Behavioral Science,* 1971. *1,* 77-83.

Sachar, E. J., and Baron, M. The biology of affective disorders. *Annual Review of Neuroscience,* 1979, *2,* 505-518.

Sackeim, H. A., Decina, P., Prohovnik, I., Malitz, S., et al. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: A proposed mechanism of action. *Biological Psychiatry,* 1983, *18,* 1301-1310.

Sackeim, H. A., and Gur, R. C. Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia,* 1978, *16,* 473-482.

Sacktor, T. C. PINing for things past. *Science Signaling,* 2010, *3,* pe9.

Sacktor, T. C. How does PKMζ maintain long-term memory? *Nature Reviews: Neuroscience,* 2011, *12,* 9-15.

Sadato, N., Pascualleone, A., Grafman, J., Ibanez, V., et al. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature,* 1996, *380,* 526-528.

Saffran, E. M., Marin, O. S. M., and Yeni-Komshian, G. H. An analysis of speech perception in word deafness. *Brain and Language,* 1976, *3,* 209-228.

Saffran, E. M., Schwartz, M. F., and Marin, O. S. M. Evidence from aphasia: Isolating the components of a production model. In *Language Production,* edited by B. Butterworth. London: Academic Press, 1980.

Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., and Berger, D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research,* 1998, *94,* 61-71.

Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., and Russell, V. A. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences,* 2005, *28,* 397-419.

Sagvolden, T., and Sergeant, J. A. Attention deficit/-hyperactivity disorder: From brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research,* 1998, *94,* 1-10.

Sahu, A., Kalra, P. S., and Kalra, S. P. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides,* 1988, *9,* 83-86.

Sakai, F., Meyer, J. S., Karacan, I., Derman, S., et al. Normal human sleep: Regional cerebral haemodynamics. *Annals of Neurology,* 1979, *7,* 471-478.

Sakai, K. L., Noguchi, Y., Takeuchi, T., and Watanabe, E. Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnet stimulation of Broca's area. *Neuron,* 2002, *35,* 1177-1182.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central grey in the rat. *American Journal of Physiology,* 1979a, *237,* R279-R284.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Mesencephalic mechanisms for integration of female reproductive behavior in

booksmedicos.org

the rat. *American Journal of Physiology,* 1979b, *237,* R285-R290.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Convergent effects of lordosis-relevant somatosensory and hypothalamic influences on central gray cells in the rat mesencephalon. *Experimental Neurology,* 1980a, *70,* 269-281.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Excitability of female rat central gray cells with medullary projections: Changes produced by hypothalamic stimulation and estrogen treatment. *Journal of Neurophysiology,* 1980b, *44,* 1012-1023.

Sakurai, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): Maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2007, *8,* 171-181.

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell,* 1998, *20,* 573-585.

Sakurai, Y., Ichikawa, Y., and Mannen, T. Pure alexia from a posterior occipital lesion. *Neurology,* 2001, *56,* 778-781.

Sakurai, Y., Momose, T., Iwata, M., Sudo, Y., et al. Different cortical activity in reading of Kanji words, Kana words and Kana nonwords. *Cognitive Brain Research,* 2000, *9,* 111-115.

Sakurai, Y., Sakai, K., Sakuta, M., and Iwata, M. Naming difficulties in alexia with agraphia for kanji after a left posterior inferior temporal lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1994, *57,* 609-613.

Salamone, J. D. Complex motor and sensorimotor function of striatal and accumbens dopamine: Involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology,* 1992, *107,* 160-174.

Salas, J. C. T., Iwasaki, H., Jodo, E., Schmidt, M. H., et al. Penile erection and micturition events triggered by electrical stimulation of the mesopontine tegmental area. *American Journal of Physiology,* 2007, *294,* R102-R111.

Salm, A. K., Pavelko, M., Krouse, E. M., Webster, W., et al. Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Developmental Brain Research,* 2004, *148,* 159-167.

Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., and Freund, H. J. Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain,* 2000, *123,* 1184-1202.

Samson, H. H., Hodge, C. W., Tolliver, G. A., and Haraguchi, M. Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol reinforced behavior: The involvement of the nucleus accumbens. *Brain Research Bulletin,* 1993, *30,* 133-141.

Samuels, B. A., and Hen, R. Neurogenesis and affective disorders. *European Journal of Neuroscience,* 2011, *35,* 1152-1159.

Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., Wu, Y. T., et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of General Psychiatry,* 2004, *61,* 705-713.

Saper, C. B., Chou, T. C., and Scammell, T. E. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences,* 2001, *24,* 726-731.

Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., et al. Sleep state switching. *Neuron,* 2010, *68,* 1023-1042.

Saper, C. B., Scammell, T. E., and Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature,* 2005, *437,* 1257-1263.

Sapolsky, R. M. *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death.* Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Sapolsky, R. M. Social subordinance as a marker of hypercortisolism: Some unexpected subtleties. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1995, *771,* 626-639.

Sassenrath, E. N., Powell, T. E., and Hendrickx, A. G. Perimenstrual aggression in groups of female rhesus monkeys. *Journal of Reproduction and Fertility,* 1973, *34,* 509-511.

Sato, N., Sakata, H., Tanaka, Y. L., and Taira, M. Navigation-associated medial parietal neurons in monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 17001-17006.

Satterlee, J. S., Barbee, S., Jin, P., Krichevsky, A., et al. Noncoding RNAs in the brain. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 11856-11859.

Sauter, D. A., Eisner, F., Ekman, P., and Scott, S. K. Cross-cultural recognition of basic emotions through nonverbal emotional vocalizations. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2010, *107,* 2408-2412.

Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B., and Roland, P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron,* 2001, *31,* 661-668.

Savic, I., Berglund, H., and Lindström, P. Brain response to putative pheromones in homosexual men. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2005, *102,* 7356-7361.

Savic, I., Hedén-Blomqvist, E., and Berglund, H. Pheromone signal transduction in humans: what can be learned from olfactory loss. *Human Brain Mapping,* 2009, *30,* 3057-3065.

Sawchenko, P. E. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomists weigh in. *Journal of Comparative Neurology,* 1998, *402,* 435-441.

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., and Baxter, L. R. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry,* 1998, *173,* 26-37.

Saxton, T. K., Lyndon, A. C., Little, A. C., and Roberts, S. C. Evidence that androstadienone, a putative human chemosignal, modulates women's attributions of men's attractiveness. *Hormones and Behavior,* 2008, *54,* 597-601.

Scammell, T. E., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., Chemelli, R. M., et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 8620-8628.

Scammell, T. E., Gerashchenko, D. Y., Mochizuki, T., McCarthy, M. T., et al. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience,* 2001, *107,* 653-663.

Schaller, G., Schmidt, A., Pleiner, J., Woloszczuk, W., et al. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by

booksmedicos.org

glucose or insulin: A double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes*, 2003, *52*, 16-20.
Scharf, R., Sarhan, M., and DiLeone, R. J. Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction. *Brain Research*, 2010, *1314*, 130-138.
Schein, S. J., and Desimone, R. Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience*, 1990, *10*, 3369-3389.
Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., and Mahowald, M. W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. *Sleep*, 1986, *9*, 293-308.
Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., Bundlie, S. R., and Mahowald, M. W. Sleep-related eating disorders: Polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep*, 1991, *14*, 419-431.
Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., and Mahowald, M. W. REM-sleep behavior disorder: An update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Journal of Sleep Research*, 1993, *2*, 224-231.
Schenck, C. H., and Mahowald, M. W. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 1992, *32*, 3-10.
Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, *400*, 173-177.
Schenkein, J., and Montagna, P. Self management of fatal familial insomnia. 1: What is FFI? *Medscape General Medicine*, 2006a, *8*, 65.
Schenkein, J., and Montagna, P. Self management of fatal familial insomnia. 2: Case report. *Medscape General Medicine*, 2006b, *8*, 66.
Scherschlicht, R., Polc, P., Schneeberger, J., Steiner, M., et al. Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMS) in cats by typical and atypical antidepressants. In *Typical and Atypical Antidepressants: Molecular Mechanisms*, edited by E. Costa and G. Racagni. New York: Raven Press, 1982.
Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., Schulsinger, F., et al. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 238-243.
Schiffman, J., Walker, E., Ekstrom, M., Schulsinger, F., et al. Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: A prospective investigation, *American Journal of Psychiatry*, 2004, *161*, 2021-2027.
Schiffman, S. S., Lockhead, E., and Maes, F. W. Amiloride reduces the taste intensity of Na^+ and Li^+ salts and sweeteners. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1983, *80*, 6136-6140.
Schiller, P. H. The ON and OFF channels of the visual system. *Trends in Neuroscience*, 1992, *15*, 86-92.
Schiller, P. H., and Malpeli, J. G. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, 1977, *40*, 428-445.
Schiller, P. H., Sandell, J. H., and Maunsell, J. H. R. Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature*, 1986, *322*, 824-825.
Schleifer, S. J., Keller, S. E., Camerino, M., Thornton, J. C., et al. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Journal of the American Medical Association*, 1983, *15*, 374-377.
Schloegl, H., Percik, R., Horstmann, A, et al. Peptide hormones regulating appetite—Focus on neuroimaging studies in humans. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2011, *27*, 104-112.
Schmid, D., Held, K., Ising, M., Uhr, M., et al. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 2005, *30*, 1187-1192.
Schmidt, M. H., and Schmidt, H. S. Sleep-related erections: Neural mechanisms and clinical significance. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2004, *4*, 170-178.
Schmidt, M. H., Valatx, J. L., Sakai, K., Fort, P., et al. Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. *Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 6640-6647.
Schneider, B., Muller, M. J., and Philipp, M. Mortality in affective disorders. *Journal of the Affective Disorders*, 2001, *65*, 263-274.
Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., et al. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, 2002, *5*, 688-694.
Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schüssler, K., et al. Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience*, 2004, *127*, 347-353.
Schultz, R. T. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, *23*, 125-141.
Schumacher, J., Kristensen, A. S., Wendland, J. R., et al. The genetics of panic disorder. *Medical Genetics*, 2011, *48*, 361-368.
Schumacher, J., Laje, G., Abou Jamra, R. et al. The DISC locus and schizophrenia: evidence from an association study in a central European sample and from a meta-analysis across different European populations. *Human Molecular Genetics*, 2009, *18*, 2719-2727.
Schumann, C. M., and Amaral, D. G. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *Journal of Neuroscience*, 2006i, *26*, 7674-7679.
Schwartz, M. F., Marin, O. S. M., and Saffran, E. M. Dissociations of language function in dementia: A case study. *Brain and Language*, 1979, *7*, 277-306.
Schwartz, M. F., Saffran, E. M., and Marin, O. S. M. The word order problem in agrammatism. I: Comprehension. *Brain and Language*, 1980, *10*, 249-262.
Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 2008, *131*, 514-522.

booksmedicos.org

Schwartz, W. J., and Gainer, H. Suprachiasmatic nucleus: Use of ^{14}C-labelled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science,* 1977, *197,* 1089-1091.

Schwarzlose, R. F., Baker, C. I., and Kanwisher, N. Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 11055-11059.

Scott, K. The sweet and the bitter of mammalian taste. *Current Opinions in Neurobiology,* 2004, *14,* 423-427.

Scott, S. K., Blank, E. C., Rosen, S., and Wise, R. J. S. Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain,* 2000, *123,* 2400-2406.

Scott, T. R., and Plata-Salaman, C. R. Coding of taste quality. In *Smell and Taste in Health and Disease,* edited by T. N. Getchell. New York: Raven Press, 1991.

Scoville, W. B., and Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 1957, *20,* 11-21.

Seagraves, M. A., Goldberg, M. E., Deny, S., Bruce, C. J., et al. The role of striate cortex in the guidance of eye movements in the monkey. *The Journal of Neuroscience,* 1987, *7,* 3040-3058.

Sears, L. L., Vest, C., Mohamed, S., Bailey, J., et al. An MRI study of the basal ganglia in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,* 1999, *23,* 613-624.

Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science,* 2007, *316,* 445-449.

Seidman, L. J., Biederman, J., Weber, W., Hatch, M., et al. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry,* 1998, *44,* 260-268.

Selye, H. *The Stress of Life.* New York: McGraw-Hill, 1976.

Semenza, C., and Zettin, M. Evidence from aphasia for the role of proper names as pure referring expressions. *Nature,* 1989, *342,* 678-679.

Senju, A., Maeda, M., Kikuchi, Y., Hasegawa, T., et al. Absence of contagious yawning in children with autism spectrum disorder. *Biology Letters,* 2007, *3,* 706-708.

Serrano, P., Friedman, E. L., Kenney, J., et al. PKMζ maintains spatial, instrumental, and classically conditioned long-term memories. *PLoS Biology,* 2008, *23,* 2698-2706.

Sforza, E., Montagna, P., Tinuper, P., Cortelli, P., et al. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia: Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1995, *94,* 398-405.

Shaffo, M. A., Burke, D. M., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., et al. On the tip-of-the-tongue: Neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2007, *19,* 2060-2070.

Shalev, U., Erb, S., and Shaham, Y. Role of CRF and other neuropeptides in stress-induced reinstatement of drug seeking. *Brain Research,* 2010, *1314,* 15-28.

Shallice, T. Phonological agraphia and the lexical route in writing. *Brain,* 1981, *104,* 413-429.

Sham, P. C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murray, G. K., et al. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *British Journal of Psychiatry,* 1992, *160,* 461-466.

Shammi, P., and Stuss, D. T. Humor appreciation: A role of the right frontal lobe. *Brain,* 1999, *122,* 657-666.

Shannon, R. V. Understanding hearing through deafness. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *104,* 6883-6884.

Shapiro, L. E., Leonard, C. M., Sessions, C. E., Dewsbury, D. A., and Insel, T. R. Comparative neuroanatomy of the sexually dimorphic hypo-thalamus in monogamous and polygamous voles. *Brain Research,* 1991, *541,* 232-240.

Sharp, D. J., Scott, S. K., and Wise, R. J. S. Retrieving meaning after temporal lobe infarction: The role of the basal language area. *Annals of Neurology,* 2004, *56,* 836-846.

Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2007, *10,* 19649-19654.

Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry,* 2002, *52,* 101-110.

Shema, R., Haramati, S., Ron, S., et al. Enhancement of consolidated long-term memory by overexpression of protein kinase Mζ in the neocortex. *Science,* 2011, *331,* 1207-1210.

Shen, K., and Meyer, T. Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA stimulation. *Science,* 1999, *284,* 162-166.

Shepherd, G. M. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron,* 1994, *13,* 771-790.

Sher, A. E. Surgery for obstructive sleep apnea. *Progress in Clinical Biology Research,* 1990, *345,* 407-415.

Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F., and Saper, C. B. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 4705-4721.

Sherry, D. F., Jacobs, L. F., and Gaulin, S. J. C. Spatial memory and adaptive specialization of the hippocampus. *Trends in Neuroscience,* 1992, *15,* 298-303.

Shi, S. H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., Zaman, S. H., et al. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science,* 1999, *284,* 1811-1816.

Shifren, J. L., Braunstein, G. D., Simon, J. A., Casson, P. R., et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *New England Journal of Medicine,* 2000, *343,* 682-688.

Shik, M. L., and Orlovsky, G. N. Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiological Review,* 1976, *56,* 465-501.

Shima, K., and Tanji, J. Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the

booksmedicos.org

temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology,* 1998, *80,* 3247-3260.

Shima, K., and Tanji, J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology,* 2000, *84,* 2148-2160.

Shimada, M., Tritos, N. A., Lowell, B. B., Flier, J. S., et al. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature,* 1998, *396,* 670-674.

Shimura, T., Yamamoto, T., and Shimokochi, M. The medial preoptic area is involved in both sexual arousal and performance in male rats: Re-evaluation of neuron activity in freely moving animals. *Brain Research,* 1994, *640,* 215-222.

Shin, A. C., Zheng, H., Pistell, P. J., and Berthoud, H. R. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes food reward in rats. *International Journal of Obesity,* 2011, *35,* 642-651.

Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry,* 2005, *62,* 273-281.

Shipley, M. T., and Ennis, M. Functional organization of the olfactory system. *Journal of Neurobiology,* 1996, *30,* 123-176.

Shmuelof, L., and Zohary, E. Dissociation between ventral and dorsal fMRI activation during object and action recognition. *Neuron,* 2005, *47,* 457-470.

Shors, T. J. Saving new brain cells. *Scientific American,* 2009, *100,* 46-54.

Shuto, Y., Shibasaki, T., Otagiri, A., Kuriyama, H., et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *Journal of Clinical Investigation,* 2002, *109,* 1429-1436.

Sidman, M., Stoddard, L. T., and Mohr, J. P. Some additional quantitative observations of immediate memory in a patient with bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia,* 1968, *6,* 245-254.

Siegel, J. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature,* 2005, *437,* 1264-1271.

Siegel, J. M., and McGinty, D. J. Pontine reticular formation neurons: Relationship of discharge to motor activity. *Science,* 1977, *196,* 678-680.

Siegel, R. M., and Andersen, R. A. Motion perceptual deficits following ibotenic acid lesions of the middle temporal area (MT) in the behaving monkey. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1986, *12,* 1183.

Silva, A. J., Paylor, R., Wehner, J. M., and Tonegawa, S. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science,* 1992a, *257,* 206-211.

Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A., and Lehman, M. N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature,* 1996, *382,* 810-813.

Silveri, M. C. Peripheral aspects of writing can be differentially affected by sensorial and attentional defect: Evidence from a patient with afferent dysgraphia and case dissociation. *Cortex,* 1996, *32,* 155-172.

Silverman, J. L., Yang, M., Lord, C., and Crawley, J. N. Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *11,* 490-501.

Simpson, J. B., Epstein, A. N., and Camardo, J. S. The localization of dipsogenic receptors for angiotensin II in the subfornical organ. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1978, *92,* 581-608.

Sincich, L. C., Jocson, C. M., and Horton, J. C. V1 interpatch projections to V2 thick stripes and pale stripes. *Journal of Neuroscience,* 2010, *30,* 6963-6974.

Sindelar, D. K., Ste. Marie, L., Miura, G. I., Palmiter, R. D., et al. Neuropeptide Y is required for hyperphagic feeding in response to neuroglucopenia. *Endocrinology,* 2004, *145,* 3363-3368.

Singer, C., and Weiner, W. J. Male sexual dysfunction. *Neurologist,* 1996, *2,* 119-129.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science,* 2004, *303,* 1157-1162.

Singh, D., and Bronstad, P. M. Female body odour is a potential cue to ovulation. *Proceedings of the Royal Society of London B,* 2001, *268,* 797-801.

Sipos, A., Rasmussen, F., Harrison, G., Tynelius, P., et al. Paternal age and schizophrenia: A population based cohort study. *British Medical Journal,* 2004, *330,* 147-148.

Sipos, M. L., and Nyby, J. G. Concurrent androgenic stimulation of the ventral tegmental area and medial preoptic area: Synergistic effects on male-typical reproductive behaviors in house mice. *Brain Research,* 1996, *729,* 29-44.

Sirigu, A., Deprati, E., Ciancia, S., Giraux, P., et al. Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex. *Nature Neuroscience,* 2004, *7,* 80-84.

Skaggs, W. E., and McNaughton, B. L. Spatial firing properties of hippocampal CA1 populations in an environment containing two visually identical regions. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 8455-8466.

Skene, D. J., Lockley, S. W., and Arendt, J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biological Signals and Receptors,* 1999, *8,* 90-95.

Skutella, T., Criswell, H., Moy, S., Probst, J. C., et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense oligodeoxynucleotide induces anxiolytic effects in rat. *Neuroreport,* 1994, *5,* 2181-2185.

Slater, M., Perez-Marcos, D., Ehrsson, H. H., and Sanchez-Vives, M. V. Inducing illusory ownership of a virtual body. *Frontiers in Neuroscience,* 2009, *3,* 214-220.

Slotkin, T. A. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1998, *22,* 521-527.

Smith, C. N., and Squire, L. R. Medial temporal lobe activity during retrieval of semantic memory is related to the age of the memory. *Journal of Neuroscience,* 2009. *29,* 930-938.

Smith, G. P. Animal models of human eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1989, *16,* 219-237.

booksmedicos.org

Smith, J. T., Acohido, B. V., Clifton, D. K., and Steiner, R. A. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *Journal of Neuroendocrinology,* 2006, *18,* 298-303.

Smith, M. D., Patterson, E., Wahed, A. S., et al. Relationship between surgeon volume and adverse outcomes after RYGB in Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. *Surgery for Obesity and Related Disorders,* 2010, *6,* 118-125.

Snyder, L. H., Batista, A. P., and Andersen, R. A. Intention-related activity in the posterior parietal cortex: A review. *Vision Research,* 2000, *40,* 1433-1441.

Snyder, S. H. *Madness and the Brain.* New York: McGraw-Hill, 1974.

Soares, J. C., and Gershon, S. The lithium ion: A foundation for psychopharmacological specificity. *Neuropsychopharmacology,* 1998, *19,* 167-182.

Södersten, P., Bergh, C., and Zandian, M. Under-standing eating disorders. *Hormones and Behavior,* 2006, *50,* 572-578.

Södersten, P., Nergårdh, R., Bergh, C., et al. Behavioral neuroendocrinology and treatment of anorexia nervosa. *Frontiers in Neuroendocrinology,* 2008, *29,* 145-162.

Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science,* 2010, *327,* 863-866.

Solomon, S. G., and Lennie, P. The machinery of colour vision. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2007, *8,* 276-286.

Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., et al. Represen-tation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science,* 2008, *322,* 1865-1868.

Solyom, L., Turnbull, I. M., and Wilensky, M. A case of self-inflicted leucotomy. *British Journal of Psychiatry,* 1987, *151,* 855-857.

Son, G. H., Geum, D., Chung, S., Kim, E. J., et al. Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience,* 2006, *26,* 3309-3318.

Soon, C. S., Brass, M., Heinze, H. J., and Haynes, J. D. Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nature Neuroscience,* 2008, *11,* 543-545.

Soria, G., Mendizabal, V., Rourino, C., Robledo, P, et al. Lack of CB_1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology,* 2005, *30,* 1670-1680.

Sormani, M. P., Bruzzi, P., Comi, G., and Filippi. M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis,* 2005, *11,* 447-449.

Sotillo, M., Carretié, L., Hinojosa, J. A., Tapia, M., et al. Neural activity associated with metaphor comprehension: Spatial analysis. *Neuroscience Letters,* 2005, *373,* 5-9.

Sotres-Bayon, F., and Quirk, G. J. Prefrontal control of fear: More than just extinction, *Current Opinion in Neurobiology,* 2010, *20,* 231-235.

Sotthibundhu, A., Sykes, A. M., Fox, B., Underwood, C. K., et al. β-Amyloid$_{1-42}$ induces neuronal death through the p75 neurotrophin receptor. *Journal of Neuroscience,* 2008, *28,* 3941-3946.

South, E. H., and Ritter, R. C. Capsaicin application to central or peripheral vagal fibers attenuates CCK satiety. *Peptides,* 1988, *9,* 601-612.

Southwell, A. L., Ko, J., and Patterson, P. H. Intrabody gene therapy ameliorates motor, cognitive, and neuropathological symptoms in multiple mouse models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience,* 2009, *29,* 13589-13602.

Sperry, R. W. Brain bisection and consciousness. In *Brain and Conscious Experience,* edited by J. Eccles. New York: Springer-Verlag, 1966.

Spezio, M. L., Huang, P. Y. S., Castelli, F., and Adolphs, R. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 3994-3997.

Spiers, H. J., Maguire, E. A., and Burgess, N. Hippo-campal amnesia. *Neurocase,* 2001, *7,* 357-382.

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Calder, A. J., Karnat, A., et al. Loss of disgust: Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain,* 1996, *119,* 1647-1665.

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Pundt, I., Sprengelmeyer, A., et al. Disgust implicated in obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the Royal Society of London B,* 1997, *264,* 1767-1773.

Squire, L. R. Stable impairment in remote memory following electroconvulsive therapy. *Neuropsychologia,* 1974, *13,* 51-58.

Squire, L. R. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review,* 1992, *99,* 195-231.

Squire, L. R., Shimamura, A. P., and Amaral, D. G. Memory and the hippocampus. In *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches,* edited by J. H. Byrne and W. O. Berry. San Diego: Academic Press, 1989.

St. George-Hyslop, P. H., Tanzi, R. E., Polinsky, R. J., Haines, J. L., et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science,* 1987, *235,* 885-890.

Stahl, S. M., Grady, M. M., Moret, C., and Briley, M. SNRIs: Their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums,* 2005, *10,* 732-747.

Standing, L. Learning 10,000 pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology,* 1973, *25,* 207-222.

Stanislavsky, C. *An Actor Prepares.* New York: Theater Arts/Routledge, 1936.

Starkey, S. J., Walker, M. P., Beresford, I. J. M., and Hagan, R. M. Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in-vitro. *Neuroreport,* 1995, *6,* 1947-1951.

Staubli, U., Larson, J., and Lynch, G. Mossy fiber potentiation and long-term potentiation involve different expression mechanisms. *Synapse,* 1990, *5,* 333-335.

Stebbins, W. C., Miller, J. M., Johnsson, L. G., and Hawkins, J. E. Ototoxic hearing loss and cochlear

booksmedicos.org

pathology in the monkey. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology,* 1969, *78,* 1007-1026.

Steele, A. D., Emsley, J. G., Ozdinler, P. H., Lindquist, S., et al. Prion protein (PrPc) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *203,* 3416-3421.

Steeves, J. K. E., Humphrey, G. K., Culham, J. C., Menon, R. A., et al. Behavioral and neuroimaging evidence for a contribution of color and texture information to scene classification in a patient with visual form agnosia. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2004, *16,* 955-965.

Stefanacci, L., and Amaral, D. G. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: A retrograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology,* 2000, *22,* 52-79.

Stefanatos, G. A., Gershkoff, A., and Madigan, S. On pure word deafness, temporal processing, and the left hemisphere. *Journal of the International Neuropsychological Society,* 2005, *11,* 456-470.

Stein, M. B., Jang, K. L., Taylor, S., Vernon, P. A., et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A twin study. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1675-1681.

Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., and Paulus, M. P. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry,* 2007, *164,* 318-327.

Stein, M. B., and Uhde, T. W. The biology of anxiety disorders. In *American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology.* Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1995.

Steinhausen, H. C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1284-1293.

Steininger, R. L., Alam, M. N., Szymusiak, R., and McGinty, D. State dependent discharge of ruberomammillary neurons in the rat hypothalamus. *Sleep Research,* 1996, *25,* 28.

Stephan, F. K., and Nuñez, A. A. Elimination of circadian rhythms in drinking activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behavioral Biology,* 1977, *20,* 1-16.

Stephan, F. K., and Zucker, I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1972, *69,* 1583-1586.

Steriade, M. Arousal: Revisiting the reticular activating system. *Science,* 1996, *272,* 225-226.

Steriade, M. The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience,* 2003, *8,* d878-d899.

Steriade, M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience,* 2006, *137,* 1087-1106.

Steriade, M., Paré, D., Datta, S., Oakson, G., et al. Different cellular types in mesopontine cholinergic nuclei related to ponto-geniculo-occipital waves. *Journal of Neuroscience,* 1990, *8,* 2560-2579.

Sterman, M. B., and Clemente, C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental Neurology,* 1962a, *6,* 91-102.

Sterman, M. B., and Clemente, C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental Neurology,* 1962b, *6,* 103-117.

Stern, K., and McClintock, M. K. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature,* 1998, *392,* 177-178.

Stewart, L. Fractionating the musical mind: Insights from congenital amusia. *Current Opinion in Neurobiology,* 2008, *18,* 127-130.

Stewart, L., Walsh, V., Frith, U., and Rothwell, J. C. TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage,* 2001, *13,* 472-478.

Stinson, D., and Thompson, C. Clinical experience with photo-therapy. *Journal of the Affective Disorders,* 1990, *18,* 129-135.

Stoeckel, L. E., Weller, R. E., Giddings, M., and Cox, J. E. Peptide YY levels are associated with appetite suppression in response to long-chain fatty acids. *Physiology and Behavior,* 2008, *93,* 289-295.

Stolerman, I. P., and Jarvis, M. J. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology,* 1995, *117,* 2-10.

Stone, A. A., Reed, B. R., and Neale, J. M. Changes in daily event frequency precede episodes of physical symptoms. *Journal of Human Stress,* 1987, *13,* 70-74.

Stone, J. M., Morrison, P. D., and Pilowsky, L. S. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: A synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology,* 2007, *21,* 440-452.

Storz, G., Altuvia, S., and Wassarman, K. M. An abundance of RNA regulators. *Annual Review of Biochemistry,* 2005, *74,* 199-217.

Stowe, G. N., Vendruscolo, L. F., Edwards, S., et al. A vaccine strategy that induces protective immunity against heroin. *Journal of Medical Chemistry,* 2011, *54,* 5195-5204.

Stowers, L., Holy, T. E., Meister, M., Dulac, C., et al. Loss of sex discrimination of male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science,* 2002, *295,* 1493-1500.

Stowers, L., and Marton, T. F. What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. *Neuron,* 2005, *46,* 699-702.

Strange, P. G. Antipsychotic drug action: Antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends in Pharmacological Science,* 2008, *29,* 314-321.

Stumpf, R. M., and Boesch, C. Does promiscuous mating preclude female choice? Female sexual strategies in chimpanzees (*Pan troglodytes verus*) of the Taï National Park, Côte d'Ivoire. *Behavioral Ecology and Sociobiology,* 2005, *57,* 511-524.

Sturgis, J. D., and Bridges, R. S. N-methyl-DL-aspartic acid lesions of the medial preoptic area disrupt ongoing parental behavior in male rats. *Physiology and Behavior,* 1997, *62,* 305-310.

booksmedicos.org

Sturup, G. K. Correctional treatment and the criminal sexual offender. *Canadian Journal of Correction*, 1961, *3*, 250-265.

Styron, W. *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House, 1990.

Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F., et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 1990, *322*, 789-794.

Sulik, K. K. Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. *Experimental Biology and Medicine*, 2005, *230*, 366-375.

Sun, Y., Ahmed, S., and Smith, R. G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, *23*, 7973-7981

Sun, Y., Wang, P., Zheng, H., and Smith, R. G. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, *101*, 4679-4684.

Suntsova, N., Guzman-Marin, R., Kumar, S., Alam, M. N., et al. The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 1616-1630.

Susser, E. S., and Lin, S. P. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Archives of General Psychiatry*, 1992, *49*, 983-988.

Susser, E. S., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., el al. Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 1996, *53*, 25-31.

Sutherland, R. J., McDonald, R. J., and Savage, D. D. Prenatal exposure to moderate levels of ethanol can have long-lasting effects on hippocampal synaptic plasticity in adult offspring. *Hippocampus*, 1997, *7*, 232-238.

Suzdak, P. D., Glowa, J. R., Crawley, J. N., Schwartz, R. D., et al. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science*, 1986, *234*, 1243-1247.

Suzuki, S., Ramos, E. J., Goncalves, C. G., Chen, C., et al. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery*, 2005, *138*, 283-290.

Svennilson, E., Torvik, A., Lowe, R., and Leksell, L. Treatment of Parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Neurologica Scandanavica*, 1960, *35*, 358-377.

Swaab, D. F., Gooren, L. J. G., and Hofman, M. A. Brain research, gender, and sexual orientation. *Journal of Homosexuality*, 1995, *28*, 283-301.

Swaab, D. F., and Hofman, M. A. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research*, 1990, *537*, 141-148.

Swanson, L. W., Köhler, C., and Björklund, A. The limbic region. I: The septohippocampal system. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 5: Integrated Systems of the CNS, Part I*, edited by A. Björklund, T. Hökfelt, and L. W. Swanson. Amsterdam: Elsevier, 1987.

Sweet, W. H. Participant in brain stimulation in behaving subjects. Neurosciences Research Program Workshop, 1966.

Swerdlow, N. R. Are we studying and treating schizophrenia correctly? *Schizophrenia Research*, 2011, *130*, 1-10.

Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Vale, W. W., and Koob, G. F. Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats: Blockade by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology*, 1986, *88*, 147-152.

Szwed, M., Cohen, L., Qiao, E., and Dehaene, S. The role of invariant line junctions in object and visual word recognition. *Vision Research*, 2009, *49*, 718-725.

Szymanski, M., Barciszewska, M. Z., Zywicki M., and Barciszewski, J. Noncoding RNA transcripts. *Journal of Applied Genetics*, 2003, *44*, 1-19.

Takahashi, K., Lin, J. S., and Sakai, K. Characterization and mapping of sleep-waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice. *Neuroscience*, 2009, *161*, 269-292.

Takahashi, K., Lin, J. S., and Sakai, K. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 10292-10298.

Takahashi, L. K. Hormonal regulation of sociosexual behavior in female mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, *14*, 403-413.

Takahashi, Y. K., Nagayma, S., and Mori, K. Detection and masking of spoiled food smells by odor maps in the olfactory bulb. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 8690-8694.

Tamietto, M., Castelli, L., Vighetti, S., et al. Unseen facial and bodily expressions trigger fast emotional reactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2009, *106*, 17661-17666.

Tamm, L., Menon, V., Ringel, J., and Reiss, A. L. Event-related fMRI evidence of frontotempotal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2004, *43*, 1430-1440.

Tan, L. H., Laird, A. R., Li, K., and Fox, P. T. Neuro-anatomical correlates of phonological processing of Chinese characters and alphabetic words: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 2005, *25*, 83-91.

Tarr, M. J., and Gauthier, I. FFA: A flexible fusiform area for subordinate-level visual processing automatized by expertise. *Nature Neuroscience*, 2000, *3*, 764-769.

Tarter, R. E., Kirisci, L., Mezzich, A., Cornelius, J. R., et al. Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2003, *160*, 1078-1085.

Taub, E., Uswatte, E., King, D. K., Morris, D., et al. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke*, 2006, *37*, 1045-1049.

Tavera-Mendoza, L. E., and White, J. H. Cell defenses and the sunshine vitamin. *Scientific American*, 2007, *297*, 62-72.

booksmedicos.org

Taxidis, J., Coombes, S., Mason, R., and Owen, M. R. Modeling sharp wave-ripple complexes through a CA3-CA1 network model with chemical synapses. *Hippocampus*, 2011, DOI: 10.1002/hipo.20930.

Taylor, M. J., Sen, S., and Bhagwagar, Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biological Psychiatry*, 2010, *68*, 536-543.

Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschöp, M., et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, *89*, 2963-2972.

Teitelbaum, P., and Stellar, E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science*, 1954, *120*, 894-895.

Teng, E., and Squire, L. R. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature*, 1999, *400*, 675-677.

Terenius, L., and Wahlström, A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sciences*, 1975, *16*, 1759-1764.

Terman, M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Medicine Reviews*, 2007, *11*, 497-507.

Terracciano, A., Tanaka, T., Sutin, A. R., et al. Genome-wide association scan of trait depression. *Biological Psychiatry*, 2010, *68*, 811-817.

Terry, R. D., and Davies, P. Dementia of the Alzheimer type. *Annual Review of Neuroscience*, 1980, *3*, 77-96.

Tetel, M. J., Celentano, D. C., and Blaustein, J. D. Intraneuronal convergence of tactile and hormonal stimuli associated with female reproduction in rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 1994, *6*, 211-216.

Tetel, M. J., Getzinger, M. J., and Blaustein, J. D. Fos expression in the rat brain following vaginal-cervical stimulation by mating and manual probing. *Journal of Neuroendocrinology*, 1993, *5*, 397-404.

Thach, W. T. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended movement in motor cortex and cere-bellum. *Journal of Neurophysiology*, 1978, *41*, 654-676.

Thaker, G. K., and Carpenter, W. T. Advances in schizophrenia. *Nature Medicine*, 2001, *7*, 667-671.

Thakkar, M. M., Winston, S., and McCarley, R. W. Orexin neurons of the hypothalamus express adenosine A1 receptors. *Brain Research*, 2002, *944*, 190-194.

Thapar, A., O'Donovan, M., and Owen, M. J. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Human Molecular Genetics*, 2005, *14*, R275-R282.

Thase, M. E. Treatment issues related to sleep and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, *61*, 46-50.

Theorell, T., Leymann, H., Jodko, M., Konarski, K., et al. «Person under train» incidents: Medical consequences for subway drivers. *Psychosomatic Medicine*, 1992, *54*, 480-488.

Thiels, E., Xie, X. P., Yeckel, M. F., Barrionuevo, G., et al. NMDA receptor-dependent LTD in different subfields of hippocampus in vivo and in vitro. *Hippocampus*, 1996, *6*, 43-51.

Thielscher, A., and Pessoa, L. Neural correlates of perceptual choice and decision making during fear-disgust discrimination. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 2908-2917.

Thier, P., Haarmeier, T., Chakraborty, S., Lindner, A., et al. Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *Neuroimage*, 2001, *14*, S33-S39.

Thomas, A. C., Allen, F. L., Phillips, H., and Karantzas, G. Gaming machine addiction: The role of avoidance, accessibility and social support. *Psychology of Addictive Behaviors*, 2011. Epub ahead of print.

Thomas, O., Avidan, G., Humphreys, K., et al. Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 29-31.

Thomas, R. M., Hotsenpiller, G., and Peterson, D. A. Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 2734-2743.

Thompson, P. M., Hayashi, K. M., Simon, S. L., Geaga, J. A., et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 6028-6036.

Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2001, *98*, 11650-11655.

Thompson, S. M., Fortinato, C., McKinney, R. A., Müller, M., et al. Mechanisms underlying the neuropathological consequences of epileptic activity in the rat hippocampus in vitro. *Journal of Comparative Neurology*, 1996, *372*, 515-528.

Thomson, J. J. *Rights, Restitution, and Risk: Essays in Moral Theory*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1986.

Thorn, C. A., Atallah, H., Howe, M., and Graybiel, A. M. Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron*, 2010, *66*, 781-795.

Thrasher, T. N. Role of forebrain circumventricular organs in body fluid balance. *Acta Physiologica Scandanavica*, 1989, *136* (Suppl. 583), 141-150.

Thuy, D. H. D., Matsuo, K., Nakamura, K., Toma, K., et al. Implicit and explicit processing of kanji and kana words and non-words studied with fMRI. *Neuroimage*, 2004, *23*, 878-889.

Timmann, D., Watts, S., and Hore, J. Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. *Journal of Neurophysiology*, 1999, *82*, 103-114.

Tizzano, M., Gulbransen, B. D., Vanderbeuch, A., et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2010, *107*, 3210-3215.

Toh, K. L., Jones, C. R., He, Y., Eide, E. J., et al. An h*Per2* phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 2001, *291*, 1040-1043.

booksmedicos.org

Tootell, R. B. H., Tsao, D., and Vanduffel, W. Neuroimaging weighs in: Humans meet macaques in «primate» visual cortex. *Journal of Neuroscience,* 2003, *23,* 3981-3989.

Topper, R., Kosinski, C., and Mull, M. Volitional type of facial palsy associated with pontine ischemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1995, *58,* 732-734.

Tordoff, M. G., and Friedman, M. I. Hepatic control of feeding: Effect of glucose, fructose, and mannitol. *American Journal of Physiology,* 1988, *254,* R969-R976.

Tordoff, M. G., Hopfenbeck, J., and Novin, D. Hepatic vagotomy (partial hepatic denervation) does not alter ingestive responses to metabolic challenges. *Physiology and Behavior,* 1982, *28,* 417-424.

Tracy, J. L., and Robbins, R. W. The automaticity of emotion recognition. *Emotion,* 2008, *8,* 81-95.

Triarhou, L. C. The percipient observations of Constantin von Economo on encephalitis lethargica and sleep disruption and their lasting impact on contemporary sleep research. *Brain Research Bulletin,* 2006, *69,* 244-258.

Tronel, S., Fabre, An., Charrier, V., et al. Spatial learning sculpts the dendritic arbor of adult-born hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2010, *107,* 7963-7968.

Trulson, M. E., and Jacobs, B. L. Raphe unit activity in freely moving cats: Correlation with level of behavioral arousal. *Brain Research,* 1979, *163,* 135-150.

Trussell, L. O. Synaptic mechanisms for coding timing in auditory neurons. *Annual Review of Physiology,* 1999, *61,* 477-496.

Tsacopoulos, M., and Magistretti, P. J. Metabolic coupling between glia and neurons. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 877-885.

Tsai, H. C., Zhang, F., Adamantidis, A., et al. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science,* 2009, *324,* 1080-1084.

Tsankova, N., Renthal, W., Kuman, A., and Nestler, E. J. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Neuroscience,* 2007, *8,* 355-367.

Tsao, D. Y., Freiwald, W. A., Tootell, R. B. H., and Livingstone, M. S. A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science,* 2006, *311,* 670-674.

Tsao, D. Y., Vanduffel, W., Sasaki, Y., Fize, D., et al. Stereopsis activates V3A and caudal intraparietal areas in macaques and humans. *Neuron,* 2003, *39,* 555-568.

Tsuang, M. T., Gilbertson, M. W., and Faraone, S. V. The genetics of schizophrenia: Current knowledge and future directions. *Schizophrenia Research,* 1991, *4,* 157-171.

Tsuang, M. T., Lyons, M. J., Meyer, J. M., Doyle, T., et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of General Psychiatry,* 1998, *55,* 967-972.

Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., et al. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory,* 2006, *86,* 241-247.

Tunik, E., Frey, S. H., and Grafton, S. T. Virtual lesions of the anterior intraparietal area disrupt goal-dependent on-line adjustments of grasp. *Nature Neuroscience,* 2005, *8,* 505-511.

Turner, S. M., Beidel, D. C., and Nathan, R. S. Biological factors in obsessive-compulsive disorders. *Psychological Bulletin,* 1985, *97,* 430-450.

Tye, K. M., Prakash, R., Kim, S. Y., et al. Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature,* 2011, *471,* 358-362.

Tyrell, J. B., and Baxter, J. D. Glucocorticoid therapy. In *Endocrinology and Metabolism,* edited by P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, and L. A. Frohman. New York: McGraw-Hill, 1981.

Unger, J., McNeill, T. H., Moxley, R. T., White, M., et al. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience,* 1989, *31,* 143-157.

Ungerleider, L. G., and Mishkin, M. Two cortical visual systems. In *Analysis of Visual Behavior,* edited by D. J. Ingle, M. A. Goodale, and R. J. W. Mansfield. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1982.

Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A., and Sapolsky, R. M. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 1705-1711.

Urban, P. P., Wicht, S., Marx, J., Mitrovic, S., et al. Isolated voluntary facial paresis due to pontine ischemia. *Neurology,* 1998, *50,* 1859-1862.

Urgesi, C., Berlucchi, G., and Aglioti, S. M. Magnetic stimulation of extrastriate body area impairs visual processing of nonfacial body parts. *Current Biology,* 2004, *13,* 2130-2134.

Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., et al. Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry,* 2005, *162,* 1605-1613.

Vaina, L. M. Complex motion perception and its deficits. *Current Opinion in Neurobiology,* 1998, *8,* 494-502.

Valcour, V., Sithinamsuwan, P., Letendre, S., and Ances, B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Current HIV/AIDS,* 2011, *8,* 54-61.

Valenstein, E. S. *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness.* New York: Basic Books, 1986.

Valenza, N., Ptak, R., Zimine, I., Badan, M., et al. Dissociated active and passive tactile shape recognition: A case study of pure tactile apraxia. *Brain,* 2001, *124,* 2287-2298.

Valyear, K. F., Culham, J. C., Sharif, N., Westwood, D., et al. A double dissociation between sensitivity to changes in object identity and object orientation in the ventral and dorsal visual streams: A human fMRI study. *Neuropsychologia,* 2006, *44,* 218-228.

Van Bockstaele, E. J., Bajic, D., Proudfit, H., and Valentino, R. J. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. *Physiology and Behavior,* 2001, *73,* 273-283.

van de Poll, N. E., Taminiau, M. S., Endert, E., and Louwerse, A. L. Gonadal steroid influence upon sexual

booksmedicos.org

and aggressive behavior of female rats. *International Journal of Neuroscience,* 1988, *41,* 271-286.

Van den Top, M., Lee, K., Whyment, A. D., Blanks, A. M., et al. Orexigen-sensitive NPY/AGRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nature Neuroscience,* 2004, *7,* 493-494.

van der Lee, S., and Boot, L. M. Spontaneous pseudopregnancy in mice. *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica,* 1955, *4,* 442-444.

Van Goozen, S., Wiegant, V., Endert, E., Helmond, F., et al. Psychoendrocrinological assessments of the menstrual cycle: The relationship between hormones, sexuality, and mood. *Archives of Sexual Behavior,* 1997, *26,* 359-382.

van Harmelen, A. L., van Tol, M. J., van der Wee, N. J., et al. Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biological Psychiatry,* 2010, *68,* 832-838.

van Leengoed, E., Kerker, E., and Swanson, H. H. Inhibition of post-partum maternal behaviour in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles. *Journal of Endocrinology,* 1987. *112,* 275-282.

Vandenbergh, J. G., Whitsett, J. M., and Lombardi, J. R. Partial isolation of a pheromone accelerating puberty in female mice. *Journal of Reproductive Fertility,* 1975, *43,* 515-523.

Vandenbulcke, M , Peeters, R., Fannes, K., and Vandenberghe, R. Knowledge of visual attributes in the right hemisphere. *Nature Neuroscience,* 2006, *9,* 964-970.

Vanderschuren, L. J. M. J., Di Ciano, P., and Everitt, B. J. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 8665-8670.

Vanderwolf, C. H. The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: A new analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1992, *82,* 165-175.

Vangipuram, S. D., and Lyman, W. D. Ethanol alters cell fate of fetal human brain-derived stem and progenitor cells. *Alcohol Clinics: Experimental Research,* 2010, *34,* 1574-1583.

Vassar, R., Ngai, J., and Axel, R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell,* 1993, *74,* 309-318.

Vergnes, M., Depaulis, A., Boehrer, A., and Kempf, E. Selective increase of offensive behavior in the rat following intrahypothalamic 5,7-DHT-induced serotonin depletion. *Brain Research,* 1988, *29,* 85-91.

Verney, E. B. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proceedings of the Royal Society of London B,* 1947, *135,* 25-106.

Vgontzas, A. N., and Kales, A. Sleep and its disorders. *Annual Review of Medicine,* 1999, *50,* 387-400.

Viding, E., Blair, R. J. R., Moffitt, T. E., and Plomin, R. Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7-year olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* 2005, *46,* 592-597.

Viding, E., Jones, A. P., Frick, P. J., et al. Heritability of antisocial behaviour at 9: Do callous-unemotional traits matter? *Developmental Science,* 2008, *11,* 17-22.

Victor, M., and Agamanolis, J. Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: A clinical-pathological study. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 1990, *2,* 246-257.

Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J. P., et al. Hierarchical coding of letter strings in the ventral stream: Dissecting the inner organization of the visual word-form system. *Neuron,* 2007, *55,* 143-156.

Virkkunen, M., De Jong, J., Bartko, J., and Linnoila, M. Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 604-606.

Viviani, R., Sim, E. J., Lo, H., et al. Baseline brain perfusion and the serotonin transporter promoter polymorphism. *Biological Psychiatry,* 2010, *67,* 317-322.

Vocci, F. J., Acri, J., and Elkashef, A. Medication development for addictive disorders: The state of the science. *American Journal of Psychiatry,* 2005, *162,* 1431-1440.

Vogel, G. W., Buffenstein, A., Minter, K., and Hennessey, A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 49-63.

Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., et al. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of General Psychiatry,* 1975, *32,* 765-777.

Vogel, G. W., Vogel, F., McAbee, R. S., and Thurmond, A. J. Improvement of depression by REM sleep deprivation: New findings and a theory. *Archives of General Psychiatry,* 1980, *37,* 247-253.

Volkow, N., and Li, T. K. The neuroscience of addiction. *Nature Neuroscience,* 2005, *8,* 1429-1430.

Volkow, N. D., Hitzemann, R., Wang, G. J., Fowler, J. S., et al. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse,* 1992, *11,* 184-190.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., et al. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2011, *108,* 15037-15042.

Volpe, B. T., LeDoux, J. E., and Gazzaniga, M. S. Information processing of visual stimuli in an «extinguished» field. *Nature,* 1979, *282,* 722-724.

vom Saal, F. S. Models of early hormonal effects on intrasex aggression in mice. In *Hormones and Aggressive Behavior,* edited by B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983.

vom Saal, F. S., and Bronson, F. H. Sexual characteristics of adult female mice are correlated with their blood testosterone levels during prenatal development. *Science,* 1980, *208,* 597-599.

von Békésy, G. *Experiments in Hearing.* New York: McGraw-Hill, 1960.

von Kriegstein, K., Eger, E., Kleinschmidt, A., and Giraud, A. L. Modulation of neural responses to speech by directing attention to voices or verbal content. *Cognitive Brain Research,* 2003, *17,* 48-55.

booksmedicos.org

Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., and Dolan, R. J. Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience,* 2003, *6,* 624-631.

Waber, R. L., Shiv, B., Carmon, Z., and Ariely, D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *Journal of the American Medical Association,* 2008, *299,* 1016-1017.

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science,* 2004, *303,* 1162-1166.

Wagner, F. A., and Anthony, J. C. From first drug use to drug dependence: Developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology,* 2002, *26,* 479-488.

Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Juing, P., et al. Human motor corpus callosum: Topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 12132-12138.

Wahlbeck, K., Forsén, T., Osmond, C., Barker, D. J. P., et al. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Archives of General Psychiatry,* 2001. *58,* 48-52.

Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. T., and Davis, M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 2343-2351.

Walker, E. F., Lewine, R. R. J., and Neumann, C. Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophrenia Research,* 1996, *22,* 93-101.

Walker, E. F., Savoie, T., and Davis, D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 1994, *20,* 441-451.

Walker, P. A., and Meyer, W. J. Medroxyprogesterone acetate treatment for paraphiliac sex offenders. In *Violence and the Violent Individual,* edited by J. R. Hays, T. K. Roberts, and T. S. Solway. New York: SP Medical and Scientific Books, 1981.

Wallen, K. Desire and ability: Hormones and the regulation of female sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 233-241.

Wallen, K. Sex and context: Hormones and primate sexual motivation. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 339-357.

Wallen, K., Eisler, J. A., Tannenbaum, P. L., Nagell, K. M., et al. Antide (Nal-Lys GnRH antagonist) suppression of pituitary-testicular function and sexual behavior in group-living rhesus monkeys. *Physiology and Behavior,* 1991, *50,* 429-435.

Wamsley, E. J., Tucker, M., Payne, J. D., et al. Dreaming of a learning task is associated with enhanced sleep-dependent memory consolidation. *Current Biology,* 2010, *20,* 1-6.

Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science,* 2008, *320,* 539-543.

Walsh, V., Carden, D., Butler, S. R., and Kulikowski, J. J. The effects of V4 lesions on the visual abilities of macaques: Hue discrimination and color constancy. *Behavioural Brain Research,* 1993, *53,* 51-62.

Walsh, V., Ellison, A., Battelli, L., and Cowey, A. Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proceedings in Biological Sciences,* 1998, *265,* 537-543.

Walters, E. E., and Kendler, K. S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *American Journal of Psychiatry,* 1995, *152,* 64-71.

Wandell, B. A., Dumoulin, S. O., and Brewer, A. A. Visual field maps in human cortex. *Neuron,* 2007, *56,* 366-383.

Wang, Q., Charych, E. I., Pulito, V. L., et al. The psychiatric disease risk factors DISC1 and TNIK interact to regulate synapse composition and function. *Molecular Psychiatry,* 2010, *16,* 1006-1023.

Wang, Z., Faith, M., Patterson, F., Tang, K., et al. Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 14035-14040.

Wang, Z., Sindreu, C. B., Li, V., Nudelman, A., et al. Pheromone detection in male mice depends on signaling through type 3 adenylyl cyclase in the main olfactory epithelium. *Journal of Neuroscience,* 2006, *26,* 7375-7379.

Ward, H. E., Johnson, E. A., Salm, A. K., and Birkle, D. L. Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotrophin releasing factor systems in rat brain. *Physiology and Behavior,* 2000, *70,* 359-366.

Ward, L., Wright, E., and McMahon, S. B. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. *Pain,* 1996, *64,* 129-138.

Warne, G. L., and Zajac, J. D. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America,* 1998, *27,* 945-967.

Warren, J. E., Sauter, D. A., Eisner, F., Wiland, J., et al. Positive emotions preferentially engage an auditory-motor «mirror» system. *Journal of Neuroscience,* 2006, *26,* 13067-13075.

Watkins, K. E., Dronkers, N. F., and Vargha-Khadem, F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: Comparison with acquired aphasia. *Brain,* 2002a, *125,* 452-464.

Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., and Howell, P. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain,* 2008, *131,* 50-59.

Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., et al. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: Structural brain abnormalities. *Brain,* 2002b, *125,* 465-478.

Webster, H. H., and Jones, B. E. Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II: Effects upon sleep-waking states. *Brain Research,* 1988, *458,* 285-302.

booksmedicos.org

Weinberger, D. R. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neurosciences*, 1988, *11*, 367-370.

Weinberger, D. R., and Wyatt, R. J. Brain morphology in schizophrenia: *In vivo* studies. In *Schizophrenia as a Brain Disease*, edited by F. A. Henn and H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.

Weiner, R. D., and Krystal, A. D. The present use of electroconvulsive therapy. *Annual Review of Medicine*, 1994, *45*, 273-281.

Weintraub, S., Mesulam, M. M., and Kramer, L. Disturbances in prosody: A right hemisphere contribution to language. *Archives of Neurology*, 1981, *38*, 742-744.

Weiser, M., Reichenberg, A., Grotto, I., Yasvitzky, R., et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: A historical-prospective cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 2004, *161*, 1219-1223.

Weiskrantz, L., Warrington, E. K., Sanders, M. D., and Marshall, J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain*, 1974, *97*, 709-728.

Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., and Reppert, S. M. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 1995, *14*, 697-706.

Weltzin, T. E., Hsu, L. K. G., Pollice, C., and Kaye, W. H. Feeding patterns in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 1991, *30*, 1093-1110.

Wernicke, C. *Der Aphasische Symptomenkomplex*. Breslau, Poland: Cohn & Weigert, 1874.

Westmark, P. R., Westmark, C. J., Wang, S., et al. Pin1 and PKMzeta sequentially control dendritic protein synthesis. *Science Signaling*, 2010, *3*, ra18.

Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., et al. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 2004, *306*, 2061.

Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 1998, *18*, 411-418.

Whipple, B., and Komisaruk, B. R. Analgesia produced in women by genital self-stimulation. *Journal of Sex Research*, 1988, *24*, 130-140.

White, F. J. Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annual Review of Neuroscience*, 1996, *19*, 405-436.

White, J. Autonomic discharge from stimulation of the hypothalamus in man. *Association for Research in Nervous and Mental Disorders*, 1940, *20*, 854-863.

Whiteside, S. P., Port, J. D., and Abramowitz, J. S. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2004, *132*, 69-79.

Whitten, W. K. Occurrence of anestrus in mice caged in groups. *Journal of Endocrinology*, 1959, *18*, 102-107.

Whittle, S., Yap, M. B. H., Yücel, M., Fornita, A., et al. Prefrontal and amygdala volumes are related to adolescents' affective behaviors during parent-adolescent interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, *105*, 3652-3657.

Wickelgren, I. Drug may suppress the craving for nicotine. *Science*, 1998, *282*, 1797-1798.

Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., et al. Both of us disgusted in *My* insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 2003, *40*, 655-664.

Wiesner, B. P., and Sheard, N. *Maternal Behaviour in the Rat*. London: Oliver and Brody, 1933.

Wigren, H. K., Schepens, M., Matto, V. et al. Glutamatergic stimulation of the basal forebrain elevates extracellular adenosine and increases the subsequent sleep. *Neuroscience*, 2007, *147*, 811-823.

Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D. F., et al. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2008, *165*, 335-341.

Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J. F., et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 2009, *41*, 25-34.

Willesen, M. G., Kristensen, P., and Romer, J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*, 1999, *70*, 306-316.

Williams, D. L., Cummings, D. E., Grill, H. J., and Kaplan, J. M. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology*, 2003, *144*, 2765-2767.

Williams, J. R., Insel, T. R., Harbaugh, C. R., and Carter, C. S. Oxytocin centrally administered facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Journal of Neuroendocrinology*, 1994, *6*, 247-250.

Williams, R. Slowing the decline. *Nature*, 2010, *466*, s13-s14.

Williams, Z. M., and Eskandar, E. N. Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nature Neuroscience*, 2006, *9*, 562-568.

Willingham, D. G., and Koroshetz, W. J. Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology*,1993, *21*, 173-182.

Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C., and Weigle, D. S. Identification of candidate genes for a factor regulating body weight in primates. *American Journal of Physiology*, 1990, *259*, R1149-R1155.

Wilson, E. O. *Sociobiology: The New Synthesis*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1975.

Winans, E. Aripiprazole. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2003, *60*, 2437-2445.

Winslow, J. T., Ellingoe, J., and Miczek, J. A. Effects of alcohol on aggressive behavior in squirrel monkeys: Influence of testosterone and social context. *Psychopharmacology*, 1988, *95*, 356-363.

Winslow, J. T., and Miczek, K. A. Social status as determinants of alcohol effects on aggressive behavior in squirrel monkeys *(Saimiri sciureus)*. *Psychopharmacology*, 1985, *85*, 167-172.

booksmedicos.org

Winslow, J. T., and Miczek, K. A. Androgen dependency of alcohol effects on aggressive behavior: A seasonal rhythm in high-ranking squirrel monkeys. *Psychopharmacology,* 1988, *95,* 92-98.

Wirz-Justice, A., Graw, P., Kraeuchi, K., Sarrafzadeh, A., et al. «Natural» light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders,* 1996, *37,* 109-120.

Wirz-Justice, A., and Van den Hoofdakker, R. H. Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? *Biological Psychiatry,* 1999, *46,* 445-453.

Wise, M. S. Narcolepsy and other disorders of excessive sleepiness. *Medical Clinics of North America,* 2004, *99,* 597-610.

Wise, R. A., Leone, P., Rivest, R., and Leeb, K. Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse,* 1995, *21,* 140-148.

Wise, R. J., Greene, J., Buchel, C., and Scott, S. K. Brain regions involved in articulation. *Lancet,* 1999, *353,* 1057-1061.

Wise, S. P., and Rapoport, J. L. Obsessive compulsive disorder: Is it a basal ganglia dysfunction? *Psychopharmacology Bulletin,* 1988, *24,* 380-384.

Wissinger, B., and Sharpe, L. T. New aspects of an old theme: The genetic basis of human color vision. *American Journal of Human Genetics,* 1998, *63,* 1257-1262.

Witten, I., Lin, S. C., Brodsky, M., et al. Cholinergic interneurons control local circuit activity and cocaine conditioning. *Science,* 2010, *330,* 1677-1681.

Wolpaw, J. R., and McFarland, D. J. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2004, *101,* 17849-17854.

Wong, G. T., Gannon, K. S., and Margolskee, R. F. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature,* 1996, *381,* 796-800.

Wong-Riley, M. T. Personal communication, 1978. Cited by Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1982, *79,* 6098-6101.

Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., and Eichenbaum, H. Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron,* 2000, *27,* 623-633.

Wood, R. I., and Newman, S. W. Mating activates androgen receptor-containing neurons in chemosensory pathways of the male Syrian hamster brain. *Brain Research,* 1993, *614,* 65-77.

Woodruff-Pak, D. S. Eyeblink classical conditioning in H. M.: Delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience,* 1993, *107,* 911-925.

Woods, B. T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 1661-1670.

Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., and Porte, D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature,* 1979, *282,* 503-505.

Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N., and Langhans, W. Pancreatic signals controlling food intake: Insulin, glucagon and amylin. *Philosophical Transactions of the Royal Society B,* 2006, *361,* 1219-1235.

Woodworth, R. S., and Schlosberg, H. *Experimental Psychology.* New York: Holt, Rinehart and Winston, 1954.

Wooley, S. C., and Garner, D. M. Controversies in management: Should obesity be treated? Dietary treatments for obesity are ineffective. *British Medical Journal,* 1994, *309,* 655-656.

Woolfe, A., Goodson, M., Goode, D. K., Snell, P., et al. Highly conserved non-coding sequences are associated with vertebrate development. *PLoS Biology,* 2005, *3,* e7.

Wu, J. C., and Bunney, W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry,* 1990, *147,* 14-21.

Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., and Foster, R. G. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2010, *11,* 1-11.

Wyart, C., Webster, W. W., Chen, J. H., Wilson, S. R., et al. Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *Journal of Neuroscience,* 2007, *27,* 1261-1265.

Wyatt, R. D. Pheromones and signature mixtures: Defining species-wide signals and variable cues for identity in both invertebrates and vertebrates. *Journal of Comparative Physiology A.* 2010, *196,* 685-700.

Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., and Bloom, S. Appetite control. *Journal of Endocrinology,* 2005, *184,* 291-318.

Wysocki, C. J. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1979, *3,* 301-341.

Xiao, Z., Lee, T., Zhang, J. X., Wu, Q., et al. Thirsty heroin addicts show different fMRI activations when exposed to water-related and drug-related cues. *Drug and Alcohol Dependence,* 2006, *83,* 157-162.

Xu, Y. Revisiting the role of the fusiform face area in visual expertise. *Cerebral Cortex,* 2005, *15,* 1234-1242.

Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R. E., Fayad, P., et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine,* 2004, *351,* 1493-1501.

Yamanaka, A., Beuckmann, C. T., Willie, J. T., Hara, J., et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron,* 2003, *38,* 701-713.

Yan, L., and Silver, R. Resetting the brain clock: Time course and localization of mPER1 and mPER2 protein expression in suprachiasmatic nucleus during phase shifts. *European Journal of Neuroscience,* 2004, *19,* 1105-1109.

booksmedicos.org

Yang, L., Scott, K. A., Hyun, J., et al. Role of dorso-medial hypothalamic neuropeptide Y in modulating food intake and energy balance. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 179-190.

Yang, T., and Maunsell, J. H. R. The effect of perceptual learning on neuronal responses in monkey visual area V4. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 1617-1626.

Yang, T. T., Gallen, C. C., Ramachandran, V. S., Cobb, S., et al. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*, 1994, *5*, 701-704.

Yao, Y., Kelly, M. T., Sajikumar, S., et al. PKM zeta maintains late long-term potentiation by N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2-dependent trafficking of postsynaptic AMPA receptors. *Journal of Neuroscience*, 2008, *28*, 7820-7827.

Yates, W. R., Perry, P., and Murray, S. Aggression and hostility in anabolic steroid users. *Biological Psychiatry*, 1992, *31*, 1232-1234.

Yehuda, R., and LeDoux, J. Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 2007, *56*, 19-32.

Yeo, J. A. G., and Keverne, E. B. The importance of vaginal-cervical stimulation for maternal behaviour in the rat. *Physiology and Behavior*, 1986, *37*, 23-26.

Yildiz, A., Tomishige, M., Vale, R. D., and Selvin, P. R. Kinesin walks hand-over-hand. *Science*, 2004, *303*, 676-678.

Yilmaz, A., Schultz, D., Aksoy, A., and Canbeyli, R. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2002, *71*, 341-344.

Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilário, M. R. F., et al. Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature Neuroscience*, 2009, *12*, 333-341.

Yokoo, H., Tanaka, M., Yoshida, M., Tsuda, A., et al. Direct evidence of conditioned fear-elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. *Brain Research*, 1990, *536*, 305-308.

Yost, W. A. Auditory image perception and analysis: The basis for hearing. *Hearing Research*, 1991, *56*, 8-18.

Young, A. W., Aggleton, J. P., Hellawell, D. J., Johnson, M., et al. Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain*, 1995, *118*, 15-24.

Young, S. N., and Leyton, M. The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2002, *71*, 857-865.

Youngren, K. D., Inglis, F. M., Pivirotto, P. J., Jedema, H. P., et al. Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology*, 1999, *20*, 403-412.

Yu, H., Wang, Y., Pattwell, S., et al. Variant BDNF Val66Met polymorphism affects extinction of conditioned aversive memory. *Journal of Neuroscience*, 2009, *29*, 4056-4064.

Yurgelun-Todd, D. Emoptional and cognitive changes during adolescence. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, *17*, 251-257.

Zammit, S., Thomas, K., Thompson, A., et al. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *British Journal of Psychiatry*, 209, *195*, 294-300.

Zandian, M., Ioakimidis, I., Bergh, C., and Södersten, P. Cause and treatment of anorexia nervosa. *Physiology and Behavior*, 2007, *92*, 283-290.

Zarate, C. A., Jaskaran, B. S., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., et al. A randomized trial of a N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 2006, *63*, 856-864.

Zayfert, C., Dums, A. R., Ferguson, R. J., and Hegel, M. T. Health functioning impairments associated with posttraumatic stress disorder, anxiety disorders, and depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2002, *190*, 233-240.

Zeki, S. The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature*, 1980, *284*, 412-418.

Zeki, S., Aglioti, S., McKeefry, D., and Berlucchi, G. The neurological basis of conscious color perception in a blind patient. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1999, *96*, 13594-13596.

Zenner, H. P., Zimmermann, U., and Schmitt, U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hearing Research*, 1985, *18*, 127-133.

Zentner, M., and Kagan, J. Infants' perception of consonance and dissonance in music. *Infant Behavior and Development*, 1998, *21*, 483-492.

Zhang, A., Kindrat, A. N., Sharif-Naeini, R., and Bourque, C. W. Actin filaments mediate mechanical gating during osmosensory transduction in rat supraoptic nucleus neurons. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 4008-4013.

Zhang, C., Truong, K. K., and Zhou, Q. Y. Efferent projections of prokineticin 2 expressing neurons in the mouse suprachiasmatic nucleus. *PLoS ONE*, 2009, *4*, e7151.

Zhang, F., Wang, L. P., Brauner, M., Liewald, J. F., et al. Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 2007, *446*, 633-639.

Zhang, G. C., Mao, L. M., Liu, X. Y., and Wang, J. Q. Long-lasting up-regulation of orexin receptor type 2 protein levels in the rat nucleus accumbens after chronic cocaine administration. *Journal of Neurochemistry*, 2007, *103*, 400-407.

Zhang, X., Salmeron, B. J., Ross, T. J., et al. Factors underlying prefrontal and insula structural alterations in smokers. *NeuroImage*, 2011, *54*, 42-48.

Zhao, Y. J., Wee, H. L., Au, W. L., et al. Selegiline use is associated with a slower progression in early Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Parkinsonism and Related disorders*, 2011, *17*, 194-197.

Zhong, C. B., and Liljenquist, K. Washing away your sins: Threatened morality and physical cleansing. *Science*, 2006, *313*, 1451-1452.

booksmedicos.org

Zhou, F. C., Zhang, J. K., Lumeng, L., and Li, T. K. Mesolimbic dopamine system in alcohol-preferring rats. *Alcohol,* 1995, *12,* 403-412.

Zigman, J. M., Nakano, Y., Coppari, R., Balthasar, N., et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation,* 2005, *115,* 3564-3572.

Zihl, J., Von Cramon, D., Mai, N., and Schmid, C. Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. Further evidence and follow up observations. *Brain,* 1991, *114,* 2235-2252.

Zinman, L., and Cudkowicz, M. Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology,* 2011, *10,* 481-490.

Zlokovic, B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron,* 2008, *57,* 178-201.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., and Amaral, D. G. Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience,* 1986, *6,* 2950-2967.

Zorrilla, E. P., Iwasaki, S., Moss, J. A., Chang, J., et al. Vaccination against weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2006, *103,* 12961-12962.

Zou, Z., Horowitz, L. F., Montmayeur, J. P., Snapper, S., et al. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature,* 2001, *414,* 173-179.

Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ-opioid receptors. *Journal of Neuroscience,* 2005, *25,* 7754-7762.

Zumpe, D., Bonsall, R. W., Kutner, M. H., and Michael, R. P. Medroxyprogesterone acetate, aggression, and sexual behavior in male cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). *Hormones and Behavior,* 1991, *25,* 394-409.

Zwiers, M. P., Van Opstal, A. J., and Cruysberg, J. R. M. A spatial hearing deficit in early-blind humans. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* RC142 (1-5).

booksmedicos.org

Índice alfabético

Los números de página consignados en negrita denotan páginas con definiciones. Los números de páginas seguidos de *f* y *t* señalan figuras y tablas, respectivamente.

Abandono del tabaquismo, 675-678
  obstáculos, 677-678
  tratamiento, 686-688, 688*f*
  y correlación con lesiones de la ínsula, 676, 677*f*
Ablación experimental, 14, **14**, **138**, 138-153
  cirugía estereotáxica, 140-142
  evaluación de efectos sobre la conductas, **138**
  métodos histológicos, 142-145
  producción de lesiones encefálicas, 138-140
  y estudios del encéfalo humano *in vivo*, 149-151
  y marcado de conexiones neuronales, **145**-149
Abstinencia, síntomas, 110, **110**, 666
  bases neuronales, 672
  como refuerzo negativo, 665
  precipitada por antagonistas, 672, **672**
  y alcohol, 679
  y cafeína, **132**
  y nicotina, 675-676
  y opiáceos, 671-672
Abuso de sustancias, en la gestación, y esquizofrenia, 601
Acamprosato, 689
Accidente(s) cerebrovascular(es), 514, **514**, 559-563
  daño cerebral causado, 559-560
  minimizar, 560
  hemorrágicos, 559-562
  investigación, 26
  isquémicos, **559**, 559-563
  obstructivos, 559-562
  prevención, 561
  tratamiento, 561-562, 561*f*
Acetil-CoA, 117, **117**
Acetilcolina (ACh), **62**, 62-63, 117-119
  biosíntesis, 117, 118*f*
  componentes, 117
  inactivación, 117-118, 119*f*
  localización en el encéfalo, 165, 165*f*
  potencial postsináptico producido, 62
  secreción, 102
  y *arousal*, 323
  y ciclo sueño vigilia, 324*f*
  y sueño, 329
Acetilcolinesterasa (AChE), 63, **63**, 116, 117-118, 119*f*
  inhibidores, 164
Ácido acetilsalicílico, frente a morfina, 109
Ácido caínico, 134*t*, 159, 560
Ácido desoxirribonucleico (ADN), 35, **35**
Ácido fusárico, 124, **124**, 134*t*
Ácido láctico, y ataques de pánico, 629
Ácido ribonucleico (ARN). *Véanse* ARN mensajero (ARNm); ARN no codificante (ARNnc); Edición del ARN
Ácido ribonucleico mensajero (ARNm), **35**
  en la síntesis de proteínas, 35, 36*f*
Ácidos grasos, 432, **432**
Acimut, 231
Acinesia, 573
Acinetopsia, 209, **209**
Acomodación ocular, 176, **176**
Acontecimientos traumáticos, efectos de la exposición, 650-654
Acrodermatitis por lameduras, 634
Acromatopsia cerebral, 200, **200**
ACTH. *Véase* Corticotropina (ACTH)
Actina, **272**, **272**
Actividad alfa, 306, **306**, 307*f*
Actividad beta, 306, **306**, 307*f*
Actividad delta, 307, **307**, **307***f*
Actividad metabólica del encéfalo
  privación de sueño y cambios, 318
  registro, 157-159, 157*f*, 158*f*
Actividad neuronal
  estimulación, 153-162
  registro, 153-159
Actividad theta, durante el sueño, 306, **306**, 307*f*
Acueducto cerebral, 76*f*, **77**, **77**
Adaptación
  a la presión, 246
  a la temperatura ambiental, 246
Adenoma hipofisario, 554*t*
Adenosina, 132, **132**, **322**
  y control del sueño, 322, 328, 328*f*
Adicción, 660-670. *Véase también* Drogadicción
  comer excesivamente como forma, **454**
  mecanismos neuronales, 662-665
  neurotransmisores, 684
  refuerzo, 661-666
    negativo, 665-666
    positivo, 661-665
  tratamiento, 685-689
  y ansia, 666-669
  y herencia, 683-685, 684*f*
  y liberación de dopamina, 663-664
Adipsia, 429
Administración
  intracerebral, 108, **108**
  intracerebroventricular (i.c.v.), 108, **108**
  intrarrectal, 107, **107**
  oral, 107, **107**
  sublingual, 107, **107**
  tópica, 107, **107**
ADN (ácido desoxirribonucleico), 35, **35**
Adolescentes
  adicción, 665
  y edad, 665
Adrenalina, 123, **123**, 645
  secreción, 100, 102
Afasia, 514, **514**, 536*t*
  anómica, 528-529, 536*t*
  de Broca. *Véase* Afasia de Broca
  de conducción, **526**, 526-528, 536*t*
    lesiones encefálicas responsables, 526*f*, 527*f*
  de recepción, 520
  de Wernicke. *Véase* Afasia de Wernicke
  en personas sordas, 529-531, 531*f*
  evaluación, 516, 516*f*, 517*f*
  fluida, 531
  lectura y escritura, 536
  sensitiva, 521
  sensitiva transcortical, 523, **523**, 524*f*, 536*t*
    frente a dislexia directa, 545
Afasia de Broca, **515**, 515-519, 536*t*
  lectura y escritura, 536
  regiones encefálicas implicadas, 518
  síntomas, 515
  y prosodia, 531
Afasia de Wernicke, 413, 519-524, 536*t*
  lectura y escritura, 536
  prosodia, 531
AFF. *Véase* Área facial fusiforme (AFF)
Afinidad, 110, **110**
AFPV. *Véase* Área de forma de las palabras visual (AFPV)
Agnosia, 201
  para el movimiento, 210
  táctil, 249, 250*f*
  visual, **201**, 201-202
    sin prosopagnosia, 203, 203*f*
Agonista, 112, **112**, 113*f*
  directo, 114, **114**, 114*f*
  indirecto, 114, **114**, 114*f*
  parcial, 607, **607**
    efectos, 608*f*
Agorafobia, 628, **628**
Agrafia
  alexia sin agrafia, 536-539
  semántica, 549
Agramaticalidad, **517**, 517-518
  evaluación, 517*f*
AGRP. *Véase* Proteína relacionada con el gen *agouti* (AGRP)

booksmedicos.org

Agua, pérdida corporal, 424, 425*f*
Agujeros vertebrales, 95, 96*f*
Alcaloides de la belladona, 119
Alcance y agarre, 290-291
Alcohol, 677-680
  aspectos culturales, 661
  como causa de crisis epilépticas, 558
  efecto ansiolítico, 678-679
  efectos nocivos, 679, 679*f*
  efectos prenatales. *Véase* Síndrome alcohólico fetal
  efectos reforzadores, 679
  lugares de acción, 679
  y agresión, 399, 399*f*
  y síntomas de abstinencia, 679-680
Alcoholismo
  herencia, 683-684
  tratamiento, 688-689, 688*f*
  volumen de la sustancia gris, y comorbilidad, 668
  y síndrome de Korsakoff, 492, 585-587
Alelos, 169, **169**
Alexia
  en la afasia, 536
  pura, **536**, 536-539, 538*f*, 550*t*
    en la esclerosis múltiples, 537, 538*f*
Alilglicina, 128, **128**, 134*t*
Alimentación forzada, efectos, 441*f*
ALP. *Véase* Área de lugar parahipocámpica (ALP)
Alucinación hipnagógica, 312, **312**
Alucinaciones, 593, **593**
  auditivas, 593
  durante una crisis epiléptica, 557
  hipnagógicas, 312
Alzheimer, enfermedad, **578**, 578-583
  estrés del cuidador, 647
  prevención, 581-582
  tratamiento, 582
AM1172, 131, **131**, 134*t*
Amargor
  receptores, 257, 259*f*
  transducción, 259, 260*f*
Amargo
  receptores, 257
  transducción, 259, 260*f*, 261*f*
Amígdala, 90, **90**, 90*f*. *Véase también* Núcleo medial de la amígdala
  en el trastorno por estrés postraumático, 650-653, 653*f*
  en la vía gustativa, 260
  lesión
    efectos, 389
    fijación ocular, 407, 407*f*
  medial. *Véase* Núcleo medial de la amígdala
  núcleo basal, 385
  núcleo central, 385-386
    y respuesta emocional condicionada, 387-388
    y respuestas emocionales, 387-388
  núcleo lateral, 385
  y autismo, 638
  y conducta agresiva, 389, 390*f*
  y conducta maternal, 378
  y conducta sexual, 357
  y dimorfismo sexual, 369
  y estrés prenatal, 648, 649*f*
  y reconocimiento emocional, 403-407
    y respuesta emocional condicionada, 387-388, 484, 484*f*
    y respuestas de miedo, 385-387
    y respuestas emocionales, 385-389
β-amilácea, 579, **579**
  forma defectuosa, 579
  inmunización frente, 582-583, 583*f*
  oligómeros, 581
  propagación, 582
Aminoácidos
  como neurotransmisores, 127-129
  lesiones producidas, 138-140
Amnesia anterógrada, **491**, 491-493, 492*f*
  anatomía, 496-497
  capacidades de aprendizaje preservadas, 493-494
  frente a demencia semántica, 501
  y lesiones del hipocampo, 492-493, 496-497, 498*f*
Amnesia retrógrada, 492, **492**, 492*f*
  y lesiones del hipocampo, 499, 499*f*
  y memoria declarativa, 497-499
Amniocentesis, 567
AMP cíclico, 61
  en la transducción olfativa, 264
  producción, y receptores dopaminérgicos, 121
AMPA, efecto sobre los receptores de glutamato, 134*t*
Ampolla, 240*f*, **241**, **241**
AMPT, **122**, 122, 134*t*
AMS. *Véase* Área motora suplementaria (AMS)
Amusia, **237**, 237-238
Analgesia, circuitos neuronales productores, 252-255, 253*f*
Anandamida, 131, **131**
Anápsidos, 18, 19*f*
AND (androstenediona), 350*t*, 359, 365
Andrógenos, **347**, **347**, 350*t*
  efecto organizador, 396-397, 397*f*
  efectos organizadores, 353, 356*f*, 396-397, 397*f*
  prenatales, y orientación sexual, 361-363
  y agresión, 396-400, 397*f*
  y autismo, 638-639
  y conducta sexual femenina, 359
Androstenediona (AND), 350*t*, 359, 365
Anestesia epidural, 96, **96**
Anfetamina, 123, 134*t*, **672**-674
  abuso, tratamiento, 686
  efectos a largo plazo sobre el encéfalo, 673
  en el tratamiento del TDAH, 642-644, 643*f*
  y liberación de dopamina, 597, 597*f*
  y síntomas de esquizofrenia, 596
Anfibios, 18
Angiogénesis, en tumores encefálicos, 555
Angiograma, 561*f*
Angioma, 554*t*
Angiotensina, 130, 427, **427**
  efectos, **428**
  lugar de acción, 429, 429*f*
  receptores, localización, 428
  y bebida asociada a la comida, 428
Angiotensinógeno, 427
Ángulo visual, y frecuencia espacial, 192, 192*f*
Anhedonia, 593
Animismo, 3
Aniones, 48
Anomia, 518, **518**, 528-529
  fluida, 528
Anorexia nerviosa, **457**, 457-462
  causas, 459-461
  tratamiento, 461-462
Anorexígenos, 448-449
  y apetito, 456
Anoxia, y lesiones del hipocampo, 496-497, 498*f*
Ansia
  y adicción, 666-669
  y drogadicción
    en alcohólicos, 679
    en personas alcohólicas, 680*f*
  y técnica de reinstauración, 667*f*
Ansiedad anticipatoria, **628**, 628-631
Ansiolíticos, 129, **129**, 629-631
  alcohol como ansiolítico, 678-679
Antagonista, 112, **112**, 113*f*
  directo, 114, **114**, 114*f*
  indirecto, 114, **114**, 114*f*
Anterior, 72, **72**, 72*f*
Anterógrado, **38**
Anticipatoria, ansiedad, **628**, 628-631
Anticoagulantes, 560
Anticuerpos, 147, 653, **653**
Antidepresivos
  demora de su eficacia, 616
  efectos sobre el sueño, 620
  para la depresión, 612-615
  para la narcolepsia, 313
  tricíclicos, **612**, 612-613
Antígenos, 147, 653, **653**
Antihistamínicos, 127
  y somnolencia, 325
AP5 (2-amino-5-fosfonopentanoato), 127, **127**, 134*t*, 472, **472**, 487
Aparato de Golgi, **37**, 37-38
Apetito
  por la sal, e hipovolemia, 427
  supresión y estimulación, 456
APM. *Véase* Área preóptica medial (APM)
Apnea del sueño, 311, **311**
Apolipoproteína E (ApoE), 580, **580**
Apomorfina, 122, **122**, 122*f*
  efectos, 122*f*
Apoptosis, 81, **81**, 570, 577
  y exposición al alcohol, 677, 678*f*
APOvl. *Véase* Área preóptica ventrolateral (APOvl)
Apraxia, **291**, 291-292
  de construcción, 292, **292**, 293*f*
  de las extremidades, 291-291
  del habla, 519, **519**
  lesiones causales, 292*f*
  táctil, 249
Aprendizaje, 464-512. *Véanse también* Condicionamiento clásico; Condicionamiento instrumental
  aversivo emocional, 387
  características, 465-469
  efecto sobre la neurogénesis, 84
  efectos del alcohol, 678
  episódico, 469, 485
  espacial, 468, 501-502
    hipocampo, 502-503

booksmedicos.org

y priones, 569
estímulo-respuesta, 466, **466**, 468*f*
estrategias, 27-28
estrés e interrupción, 648
estructuras encefálicas, 90
lesiones hipocámpicas y alteración, 502-503, 503*f*
modelo simple, 493*f*
motor, 467, **467**, 468*f*, 485-490
vías neuronales implicadas, 485-489
perceptivo, 465, **465**, 468*f*, 480-483
función, 480
y tarea de dibujos incompletos, 493, 493*f*
relacional, 468, 502-511
hipocampo, 502-510
en animales de laboratorio, 502-510
y plasticidad sináptica, 469-479
y sueño de ondas lentas, 319-321, 320*f*
y sueño REM, 319-321*f*, 320*f*
Aracnoides, 74, **74**, 75*f*, 98*f*
Área corporal extraestriada (ACE), 204, **204**
Área de Broca, 14*f*, 516, **516**, 516*f*
conexiones con el área de Wernicke, 523, 524*f*, 528-529
y producción verbal, 529
Área de forma de las palabras visual (AFPV), **541**, 541-542, 541*f*
efectos de las lesiones, 543, 544*f*
en el reconocimiento de objetos, 544-545*f*, 545*f*
evolución, 543-546
reconocimiento de palabras, 542-546*f*, 545*f*
Área de lugar parahipocámpica (ALP), 204, **204**, 205*f*
y evocación de la memoria de objetos, 482
Área de Wernicke, 516*f*, 519, **519**
conexión con el área de Broca, 524, 524*f*, 527-528
Área facial fusiforme (AFF), 202, **202**, 204-205, 406-407
y autismo, 637-639, 639*f*
y evocación de la memoria de objetos, 482
Área motora presuplementaria (AMpreS), 286-287
Área motora suplementaria (AMS), 279, **279**, 280*f*, 284-287, 486*f*
conexiones principales, 574*f*
en el movimiento, 279
patrones de descarga neuronal, 285, 285*f*
y aprendizaje, 485
y experimento conductual, 284-287, 285*f*
Área MT, y percepción del movimiento, 208
Área peribraquial, descarga sobre célula REM-ON, 330*f*
y sueño REM, 329-330
Área posterior del lenguaje, 523, 524*f*
Área postrema, 43
y señales de hambre, 443, 443*f*
Área preóptica
función en el sueño, 327, 328*f*
medial. *Véase* Área preóptica medial (APM)
ventrolateral, 327
Área preóptica medial (APM), **369**, 369-370
y agresión entre machos, 396
y conducta maternal, 377-379, 380*f*
y conducta paternal, 379
y conducta sexual masculina, 369-370, 371*f*
Área preóptica ventrolateral (APOvl), 327, **327**
función en el sueño, 327, 328*f*, 328
Área TE, 201
Área tegmental ventral (ATV), **487**, 488*f*
en el refuerzo, 487, 488, 489
receptores de nicotina, 674-676
y conducta maternal, 377, 380*f*
y drogadicción, 663, 669
y respuesta emocional, 387*f*
Área TEO, 200, 201
Área V1, 201
Área V4, 201
y percepción del movimiento, 208
y respuesta neuronal, 208*f*
Área V5
localización, 209*f*
y percepción del movimiento, 208
y respuesta neuronal, 208*f*
Áreas de asociación, corticales, 86-85, 87*f*
Aripiprazol, 607
Aristótcles, 12
ARN no codificante (ARNnc), **37**
en la síntesis de proteínas, 36*f*, 37
ARNm. *Véase* ARN mensajero (ARNm)
ARNnc. *Véase* ARN no codificante (ARNnc)
Arousal
control neuronal, 94, 95, 323-326
hipocretinas, 326
Arteria carótida
inserción de endoprótesis vasculares, 561-562, 561*f*
interna, inserción de endoprótesis, 561-563, 561*f*
ASL (lenguaje de signos americano), 529-531, 531*f*
Aspectos éticos, en la investigación con animales, 24-26
Astrocitos (astroglia), 38, **38**, 40*f*
Ateroesclerosis, 561
Atlas estereotáxico, **141**, **141**, 141*f*
ATP. *Véase* Trifosfato de adenosina (ATP)
Atractivo, 355
Atropina, 119, **119**, 134*t*
ATV. *Véase* Área tegmental ventral (ATV)
Audición, 219-239
anatomía del oído, 220-222, 221*f*
estímulo, 220, 220*f*
transducción de la información auditiva, 222-224, 224*f*
vía neuronal, 224-227, 226*f*
y lectura, 540-541, 542*f*
y percepción del timbre, 230-231
y percepción del tono, 227-229
y percepción del volumen sonoro, 229
y percepción espacial, 231-234
y reconocimiento de emociones, 403
Aura, 557, **557**
Ausencias, 557, **557**
Autorradiografía, 157-158, 157*f*
y localización de receptores encefálicos, 165, 166*f*
Autorreceptores, 65, **65**
dendríticos, 114-115, 115*f*
efectos de los fármacos, 114*f*
Avance de fase, en el trastorno afectivo estacional, 623, 623*f*
Axón, 33, **33**, 33*f*
gigante del calamar, 46
crecimiento, 81-83
longitud, 38
conducción del potencial de acción, 52-54, 53*f*
aferente, 98-99, 98*f*
eferente, 98, 98*f*
Axones aferentes, **98**, 98*f*
en el nervio coclear, 226
marcado, 147-148, 149*f*
Axones eferentes, 98, **98**, 98*f*
en el nervio coclear, 224-226
marcado, 146-148, 147*f*, 149*f*
Axoplasma, 38
Ayuno
pérdida de peso, 460, 460*f*
reacciones, 461, 461*f*
Azul de metileno, 143

Balance de líquidos, 423
riñones y, 427
Bandas, en neuronas ricas en CO, 194, 194*f*, 198*f*
Barbitúricos
efectos, 129
índice terapéutico, 108-109
y síntomas de abstinencia, 679
crisis epilépticas causadas, 558
Barrera hematoencefálica, 42-43, **43**, 43*f*
en la investigación del Alzheimer, 580
y esclerosis múltiple, 584
y fármacos que disuelven coágulos, 560
y liposolubilidad, 108
Bastones, 176, **176**, 178*f*
BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), en los trastornos de ansiedad, 629
Bebida, 422-430
control fisiológico, 422*f*, 422-429. *Véase también* Sed
control neuronal, 428-429, 429*f*
de alcohol. *Véase* Alcohol
relacionada con la comida, 425
y sed osmótica, 424-427
y sed volémica, 427
Benzodiacepinas, 129, **129**, 134*t*
efectos, 129
ansiolíticos, 629, 679
en el trastorno de conducta del sueño REM, 314
Bernard, Claude, 421
Bevacizumab, en los tumores encefálicos, 555
Bicuculina, 129, **129**, 134*t*
Bilis, 439
Biopsicología, 26
Blest. A. D., 16
Bleuler, Engen, 593
Blobs de citocromo-oxidasa (CO), 193, **193**, 194*f*
Bloqueantes
de opiáceos, 671-672
de receptores, 114, **114**

booksmedicos.org

Bomba sodio-potasio, 50, 50*f*
Botón. *Véase* Terminales nerviosas
Bregma 140*f*, 141, **141**
Broca, Paul, 14
Bucle fonológico, 528
Bulbo (bulbo raquídeo), 94*f*, 95, **95**
Bulbo olfativo, 100, **100**, 263*f*, 264, **264**
  accesorio, **356**, 356-357
  neurogénesis, en la consolidación de la memoria, 509-510
  regiones, 265-266, 266*f*
Bulimia nerviosa, **457**, 457-462
  causas, 459-461
  tratamiento, 461-462
Buprenorfina, para la adicción a opiáceos, 685, 686*f*

Cadena de ganglios simpáticos, 100, **100**
Cafeína, 132, **132**, 134*t*
  contenido de los alimentos, 132*t*
Calcio, en la muerte celular, 561
Cálido, sensación, 246
Cambios sexuales, durante el sueño REM, 308-309
Caminar dormido (sonambulismo), 314-315
CaM-KII, **474**
  en la potenciación a largo plazo, 474
  función en la plasticidad sináptica, 475
Campo CA1, 471*f*
  lesiones, amnesia causada, 497-498, 498*f*
Campo CA3, 471*f*
Campos receptivos, **182**
  de las neuronas del sistema visual, 182, 182*f*
    células ganglionares sensibles al color, 187*f*
  espaciales, y neuronas piramidales, 503-504, 505
Canales de calcio, 58, 62, 62*f*
  en la contracción muscular, 272
Canales de cloruro, 61, 62*f*
Canales de potasio, 61, 62*f*
Canales de sodio, 61, 62*f*
  y percepción del gusto, 258-259
Canales de termorreceptores TRP, 246, 247*t*
Canales iónicos, **50**, 50-51, 51*f*
  dependientes del neurotransmisor, **59**, 59-61, 60*f*
    tipos principales, 61-62, 62*f*
  dependientes del voltaje, 51, **51**
  en las células pilosas auditivas, 224-226, 225*f*
  refractarios, 52
  tipos principales, 61-62, 62*f*
Canibalismo, 569
Cannabidiol (CBD), 681-682, 681*f*
Cannabis, 680-682. *Véase también* Marihuana
Cannon, Walter, 415, 645
Capacidad auditiva. *Véase* Audición
Capacidades cognitivas
  y consumo de cannabis, 680
  y educación formal, 582
  y privación de sueño, 316
Capas/sistema magnocelular, 179, **179**, 180*f*, 198-199
  en la comunicación de las emociones, 404-405, 405*f*
  propiedades, 199*t*
Capas/sistema parvocelular, 179, **179**, 180*f*, 198-199, 406
  en la comunicación de las emociones, 405-406, 406*f*
  propiedades, 199*t*
Capsaicina, 247, 439
Capsulotomía, 633
Características sexuales
  primarias, 348
  secundarias, 348
Carcinoma metastásico, 554*t*
Caspasas, 571, **571**
Castigos frente a refuerzo negativo, 666
Cataplejía, 312, **312**, 313*f*
Cataratas congénitas, y estudios de reconocimiento de caras, 207
Catecolaminas, 120, **120**, 120*t*. *Véanse también* Adrenalina; Dopamina (DA); Noradrenalina (NAd)
  biosíntesis, 120*f*, 123
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 643, 644*f*
Cationes, 48
Caudal, 72, **72**, 72*f*
Cavidad peritoneal, 107
CCA. *Véase* Corteza cingulada anterior (CCA)
CCK (colecistocinina), 439, **439**, 458*t*
Ceguera
  para las palabras, 536-539
  para los signos, 538
  y expresión/reconocimiento emocional, 402-403
Célula REM-ON, 329-330
  potencial de descarga, 330*f*
Células
  amacrinas, **177**, **177**, 178*f*
  bipolares, 177, **177**, 178*f*
    efecto de la luz, 177-178, 179*f*
  ciliadas auditivas, 221, **221**, 222-224
    aparato de transducción, 225*f*
    canales iónicos, 224-225, 225*f*
    conexiones con el nervio coclear, 224-226
    externas, 224, 225*f*
    internas, 224-225, 225*f*
    lesiones, 228
    y transducción de la información auditiva, 222-224, 225*f*
  complejas, 191, **191** 191*f*
  de cuadrícula, 504, 505*f*
  de Deiter, 221, **221**
  de dirección de la cabeza, 504-505
  de lugar, **503**
    en la formación hipocámpica, 501, 503-506, 504*f*
    y aprendizaje espacial, 505*f*, 506*f*
  de Schwann, 41*f*, 42, **42**
  de soporte, 38-43
  del borde, 504, 506*f*
  diana, 67, **67**
  ganglionares, 177, **177**, 178*f*
    codificación del color por procesamiento de los colores oponentes, 186-188
    efecto de la luz, 179, 179*f*
    ON/OFF, 183-184, 183*f*, 184*f*
    organización centro-periferia, 183-184, 183*f*
    sensibles al color en campos receptivos, 187*f*
    sensibles al color y tipos, 186-188
    y postimágenes negativas, 188
  hipercomplejas, 191, **191**, 191*f*
  horizontales, 177, **177**, 178*f*
  iniciadoras de tumores, 555, **555**
  mitrales, 264, **264**, 265*f*
  nerviosas. *Véase* Neuronas
  neurosecretoras, 92, **92**, 93*f*
  pilosas vestibulares, 240, 240*f*, 242*f*
  progenitoras, 80, **80**, 82, 83
  simples, 190, **190**, 191*f*
Cerebelo, 94*f*, 95
  lesiones, 95
  y control del movimiento, 297-300, 298*f*, 299*f*
Cerebro escindido, 5-7
  y olfato, 6, 7*f*
Cerletti, Ugo, 613
CGP 335348, 129
ChAT. *Véase* Colina-acetiltransferasa (ChAT)
Chistes. *Véase* Humor
Cicatrización de las heridas, y estrés, 648, 648*f*
Ciclo menstrual, 352, **352**
  conducta sexual durante, 359-361
  control neuroendocrino, 352-353, 353*f*
  sincronización, 358
  y agresividad, 396-397
Ciclo sueño-vigilia
  y acetilcolina, 324*f*
  y circuitos de los osciladores *flip-flop*, 327-332, 328*f*, 331*f*
Ciclos de estro, 352, **352**
Ciclotrón, 159
Cilios, 222
  auditivos, 222-223, 223*f*
  canales iónicos, 223-224, 225*f*
  gustativos, 258
  olfativos, 264, 265*f*, 266*f*
Cimetidina, 126, 134*t*
Cinesina, 58, 59*f*
Cinestesia, 243, **243**
Cingulotomía, 633
Cinodontes, 18, 19*f*
Ciproxifan, 127, 134*t*
Circuito del oscilador *flip-flop*, y ciclo sueño-vigilia, 327-332, 328*f*, 331*f*
  y sueño de ondas lentas, 327-329, 328*f*
  y sueño REM, 329-332, 329*f*
Circunloquios, 528, **528**
Circunvolución, 84, **84**, 85*f*
  cingulada, 89-90, **90**, 89*f*
  dentada, 470, 470*f*
    neurogénesis, en la consolidación de la memoria, 509-510
  fusiforme, **202**
    respuesta a las caras, 206, 206*f*
  temporal superior (CTS), y comprensión del lenguaje, 520
Cirugía
  bariátrica, 454
  de la epilepsia, 558
  de la obesidad, 454, **454***f*, 455*f*
  estereotáxica, **140**, 140-142
    en pacientes, 142*f*
  para las placas ateroscleróticas, 561-562, 561*f*

booksmedicos.org

Cisura, **84**, **84,** 85*f*, 86*f*
calcarina, 85, **85,** 86*f*, 180, **180**
de Rolando (surco central), 85, **85**, 86*f*
de Silvio (surco lateral), 85. **85,** 86*f*
Citocinas, 654. **654**
Citocromo-oxidasa (CO), *blobs*, **193**, 194, 194*f*
Citoesqueleto, 38, **38**
Citoplasma, 35*f*, 37, **37**
Clomipramina, para el trastorno obsesivo-compulsivo, 634
Clonacepam, para el trastorno de conducta del sueño REM, 314
Clordiacepóxido, 129
Clorpromacina, 123, **123**, 134*t*, **596**, 596-597
efectos antipsicóticos, 596
Clozapina, 134*t*, 598, **598**
Coágulo sanguíneo, y accidente cerebrovascular, 559, 560
Cocaína, 123, 134*t*, 672-674
abuso, tratamiento, 685
capacidad adictiva, 662
concentraciones en el plasma sanguíneo, 108, 108*f*
efecto sobre la actividad neuronal, 663
efectos a largo plazo sobre el encéfalo, 674
sensibilización, 110
y corteza prefrontal medial, 667, 668*f*
y estrés social, 668-669, 669*f*
y síntomas de la esquizofrenia, 597
y sustancia gris, 667, 668*f*
Cóclea, 220, **220**, 221*f*
corte transversal, 222*f*
detección de frecuencias, 229
no curvada, 223*f*
Codificación
de frecuencia, del tono, 229, **229**
de lugar, del tono, **227,** 227-229
Coenzimas, 117
COF. *Véase* Corteza orbitofrontal (COF)
COL (complejo occipital lateral), 202, **202,** 206
Cola de caballo, 75*f*, 96, **96**
Colecistocinina (CCK), 439, **439**, 455*t*
Colina-acetiltransferasa (ChAT), **117**, **117**
localización en el encéfalo, 165, 165*f*
Color(es)
codificación en la retina, 187, 187*f*
complementario, 188, **188**
dimensiones, 174, 175*f*
oponentes, 185
primarios, 185
Columna vertebral, 95
Comisura anterior, y dimorfismo sexual, 364
Comorbilidad, en la esquizofrenia, 668
Complejo(s)
demencia-sida (CDS), 588
K, 306-307, 307*f*
occipital lateral (COL), 202, **202,** 206
olivar superior, 226, **226,** 226*f*
ondas rápidas-oscilaciones de alta frecuencia (COROAF), 507, **507**
Complicaciones
del parto, y esquizofrenia, 601-602
obstétricas, y esquizofrenia, 601-602
Comprensión lectora
alexia pura, 538*f*
dos vías, 11
en voz alta, 539, 539*f*
procesos implicados, 537-539, 539*f*
reconocimiento de palabras, 539, 539*f*
trastornos, 539-546. *Véase también* Dislexia y afasia, 536
y audición, 541-542, 542*f*
Compuestos. *Véanse también Compuestos/fármacos/drogas específicas*
adictivos, 661*t*. *Véase también* Adicción; Drogadicción
descubrimiento, 661
alucinógenos, 671
ansiolíticos, 129. **129**, 629-631
alcohol, 677-680
curva dosis-respuesta, 108, 109*f*
definición, 105
eficacia, 108-110
Compulsiones, **631**, 631-632
COMT (catecol-O-metiltransferasa), 643, 644*f*
Comunicación neuronal, 44-45
dentro de las neuronas, 44-45
entre neuronas, 55-67
no sináptica, 66-67
sináptica, 55-67
Comunicación, 513-551
de las emociones, 402-414
neuronal. *Véase* Comunicación neuronal verbal, 514-536. *Véanse también* Habla; Lenguaje
y consciencia, 3
Condicionamiento. *Véanse* Condicionamiento clásico; Condicionamiento instrumental
Condicionamiento clásico, 11, 387, 466, **466**
frente a condicionamiento instrumental, 490
modelo neuronal, 466*f*, 484-485
respuesta emocional condicionada, 387, 484*f*
Condicionamiento instrumental, 466, 467, **467,** 485-490
frente a condicionamiento clásico, 490
modelo neuronal, 468*f*, 485-490
y fortalecimiento de las conexiones neuronales, 490
Condicionamiento operante. *Véase* Condicionamiento instrumental
Conducción
decreciente, 53
del potencial de acción, 52-53, 53*f*
saltatoria, 53, **53,** 54*f*
Conducta agresiva, 389-401
control hormonal, 396-400
control neuronal, 389
en las hembras, 397-398
en los machos, 396-397
factores genéticos, 391
herencia, 391
y alcohol, 399, 399*f*
y serotonina, 390-396
en animales, 390-391, 391*f*
en seres humanos, 391-396
Conducta antisocial, y serotonina, 390
Conducta de anidamiento, 376. 376*f*
Conducta de búsqueda de aromas, 262, 263*f*
Conducta de ingesta, 420-463, **421**. *Véanse también* Bebida; Ingesta de comida
mecanismos reguladores fisiológicos, 422
Conducta de riesgo, y serotonina, 390-392, 391*f*
Conducta estereotipada, en el autismo, 640, 640*f*
Conducta maternal, 375-377, 376*f*, 377*f*
control hormonal, 377, 378*f*
control neuronal of, 377-379, 380*f*
Conducta parental, 375-380
control neuronal, 379
Conducta reproductora, 343-381
control hormonal, 352-368
efecto de las feromonas, 355-359
Conducta sexualmente dimorfa, 344, **344**
Conducta sexual
control hormonal, 352-368
control neuronal, 369-375
efecto de las feromonas, 355-359
efecto de los andrógenos, 355, 356*f*
en las personas, 359-361
femenina
control hormonal, 359-361
control neuronal, 373*f*
en el ciclo menstrual, 360
masculina
control hormonal, 361
control neuronal, 371*f*
y analgesia, 254
y vínculos de pareja, 373-374
Conductas de amenaza, 389. **389**
Conductas de sumisión, 389. **389**
Conductas defensivas, 389. **389**
circuitos neuronales, 390*f*
control neuronal, 390*f*
Conductos semicirculares, 240, **240,** 241*f*
Conexiones neuronales, marcado, 145-149, 146*f*
método de marcaje anterógrado, 146. 148*f*
método de marcaje retrógrado, 148-149, 148*f*
Congelación, 387
Conjuntiva, 175, 176*f*
Conmoción, 563
Conos, 176, **176**, 177*t*, 178*f*
de crecimiento, 83
tres tipos, 184-185. 185*f*
Consciencia, 3-9
definición, 3
durante el sueño, 309
y cerebro escindido, 5-6
y negligencia unilateral, 7-8
y visión ciega, 4, 5*f*
Consolidación, memoria, **493**, 493-494, 506-509
neurogénesis hipocámpica, 509-510
Constancia del color, 199
Contagio emocional, 405
Contralateral, 73, **73**
Contraste, realce, 184, 184*f*, 185*f*
Control
alostático del sueño, 326, 329
delirio, 593
homeostático del sueño, 326, 329, 335
químico, del sueño, 322-323
Convulsión, 556. **556**

booksmedicos.org

Córnea, 176, 176*f*
Corpúsculo
  de Meissner, 244, **244,** 244*f*, 245*t*
  de Pacini, 244, **244,** 244*f*, 245*t*
    en los músculos, 271*f*
  de Ruffini, 244, **244,** 244*f*, 245*t*
Corte(s)
  frontal, 73, **73,** 73*f*
  horizontales, 73, **73**
  sagitales, 73, **73,** 73*f*
  transversal, 73, **73**, 73*f*
Corteza auditiva. *Véanse* Corteza de asociación auditiva; Corteza auditiva primaria
Corteza auditiva primaria, 85, **85,** 86*f*
  regiones, 226-227, 227*f*
  y membrana basilar, 225, 226
  y reconocimiento de patrones, 234
Corteza cerebelosa, 95, **95**
Corteza cerebral, 79, **79,** 84-90, 85*f*
  áreas de asociación, **86,** 87*f*
  áreas sensitivas, 871
  desarrollo, 79
  regiones especializadas, 86*f*
  superficie, 84
Corteza cingulada anterior (CAA)
  activación de la sed, 427
  subcallosa
    en la depresión, 617-618, 618*f*, 619*f*
    estimulación cerebral profunda, 614, 617-618, 618*f*
  y conducta de bebida, 427-428
  y percepción del dolor, 251, 251*f*, 254
Corteza cingulada anterior subcallosa, 618*f*
  en la depresión, 617-618, 617*f*, 618*f*, 619*f*
  estimulación cerebral profunda, 614, 617-618, 618*f*
Corteza cingulada y percepción del dolor, 251, 251*f*
Corteza de asociación auditiva, 87*f*
  y comprensión del lenguaje, 520
  y percepción de la música, 236-238, 237*f*
Corteza de asociación sensitiva, 87, **87,** 87*f*
  disposición en columnas, 248-249
  en la memoria a corto plazo, 481
  lesiones, 87, 249-250
Corteza de asociación somatosensitiva, 87, 87*f*
  lesiones, 87, 249-250
Corteza de asociación visual, 87*f*, 196-216, 199*f*
  dos vías de análisis, 199*f*
  en la memoria a corto plazo, 481
  lesiones, 87, 201-202
  regiones y sus funciones, 213*t*-214*t*
  vía dorsal, 198, 199*f*, 212-213, 213*f*, 480, 481*f*
  vía ventral, 198, 199*f*, 212-213, 213*f*, 480, 481*f*
  y percepción de la forma, 201-208
  y percepción del color, 199-201
  y percepción del movimiento, 208-211
  y percepción espacial, 211-213
Corteza de la ínsula, 85, **85,** 86*f*, 518, 518*f*
  y articulación del lenguaje, 518
Corteza entorrinal, 264, 469, 470*f*, 496, 497*f*
Corteza estriada, 180, **180,** 181*f*, 197*f*. *Véase también* Corteza visual primaria
  anatomía, 189, 190*f*
  organización modular, 194-195
  y frecuencia espacial, 191-193
  y percepción de la profundidad, 193
  y sensibilidad a la orientación, 190-191, 191*f*, 194
  y sensibilidad al color, 193-194
Corteza extraestriada, 198, **196,** 197*f*, 480, 481*f*
  y percepción del color, 199-201
  y percepción del movimiento, 208-211
Corteza frontopolar, en el movimiento 287
Corteza gustativa primaria, 260-261, 261*f*
Corteza límbica, 87*f*, 89, **89,** 90*f*
  e hipocampo, 501
Corteza motora de asociación, 87*f*, 88, **88.** *Véase también* Corteza premotora
  en el control del movimiento, 280-288
Corteza motora, 279-288, 280*f*, 285*f*. *Véase también Corteza motora de asociación; Corteza motora primaria*
  crisis epilépticas originadas, 557
  organización, 279-280
Corteza motora primaria, 14, 85, **85,** 86*f*, 279-280, 280*f*, 486*f*
  conexiones principales, 574*f*
  crisis epilépticas, 557, 557*f*
  estimulación, 281*f*
  partes del organismo controladas, 280*f*
  y corteza somatosensitiva primaria, 279
Corteza orbitofrontal (COF), 264
  efecto del PYY, 448, 449*f*
  en pacientes obsesivo-compulsivos, 633
Corteza parahipocámpica, 496, **496,** 497*f*
Corteza parietal posterior, 198, **198,** 199*f*
  anatomía, 211-212, 212*f*
Corteza periestriada. *Véase* Corteza extraestriada
Corteza perirrinal, 496, **496,** 497*f*
Corteza piriforme, 266
Corteza preestriada. *Véase* Corteza extraestriada
Corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), 387, **387,** 391-396, 392*f*
  lesiones, 392, 392*f*
    efectos, 411-412
  y reacciones emocionales, 391-396
Corteza prefrontal, 88, **88**
  e impulsividad, 664
  en el refuerzo, 490
  en el trastorno autista, 643, 644
  en el trastorno por estrés postraumático, 652, 653*f*
  en la adicción, 664, 667
  en la depresión, 617-618
  en la memoria a corto plazo, 482, 483
  hipoactividad, 605-606
  lesiones, 395
    efectos, 605-608
  medial
    y cocaína, 668
    y consumo de cocaína, 668*f*
  y juicios morales, 395
  y reconocimiento emocional, 403-407
Corteza premotora, 279, **279,** 280*f*, 287-288, 486*f*. *Véase también* Corteza motora de asociación
  conexiones principales, 574*f*
  ilusión de la mano de goma, 8
  ventral, y escritura, 547, 547*f*
  y aprendizaje, 485
  y movimiento, 280
Corteza somatosensitiva. *Véase* Corteza de asociación somatosensitiva
Corteza somatosensitiva primaria, 85, **85,** 86*f*
  conexiones principales, 574*f*
  y corteza motora primaria, 279
  y percepción del dolor, 250, 251*f*
Corteza temporal inferior, 198, **198,** 199*f*, 481*f*
  región sensible al color, 200
  regiones, 200-201
  y discriminación de patrones visuales, 480
  y percepción de la forma, 201-208
Corteza visual. *Véase también* Corteza de asociación visual
  divisiones principales, 480, 481*f*
Corteza visual primaria, 85, **85,** 86*f*, 180, 181*f*, 480, 481*f*. *Véase también* Corteza estriada
Corticoliberina (CRH), **646,** 646
  y ansia por las drogas, 669
Corticotropina (ACTH), 646, **646**
Cortisol, 646
CPFvm. *Véase* Corteza prefrontal ventromedial (CPFvm)
Crack, 673
Cráneo, y neotenia, 21-23, 23*f*
Crestas, 37
CRH (corticoliberina), **646,** 646
  en el ansia por consumir drogas, 669
Crisis
  atónica, 556*t*
  de ausencia, 556*t*
  de *grand mal*, 556, **556**
    fase clónica, 557
    fase tónica, 557
  de sueño, 312, **312**
  epiléptica motora, 556*t*
  epiléptica psicógena, 556*t*
  epiléptica sensitiva, 556*t*
  epiléptica vegetativa, 556*t*
  epilépticas, 128. *Véase también* Epilepsia
    causas, 558
    cirugía, 558
    de *petit mal*, 558
    fases, 557
    generalizadas, 556
    parciales, 556, **556,** 556*t*
    parciales complejas, 556
    parciales simples, 556
    tratamiento, 558
    y abstinencia de alcohol, 679
    y corteza motora primaria, 557, 557*f*
  generalizadas, 556, **556,** 556*t*
  motora focal, 556*t*
  parciales complejas, 556, **556,** 556*t*
  parciales simples, 556, **556,** 556*t*
  tonicoclónica, 556*t*
Cristalino, **176,** 176*f*
Cromosoma X, 345
Cromosoma Y, 345
  gen *Sry*, 345
Cromosomas, 17, 35, **35**
  en el síndrome de Down, 567
  humanos, 345-346
  sexuales, 345, **345**

booksmedicos.org

CTS (circunvolución temporal superior), y comprensión del lenguaje, 520
Cuadrigramas, 543
Cuarto ventrículo. 76*f*, **77**, **77**
Cuerda del tímpano, 260, **260**
Cuerpo calloso, 5, **5**, 6. **88**, 88-89, 89*f*, 90*f*
  función, 88
  posterior, lesión, 536-537
Cuerpo lúteo, 353, **353**
Cuerpo pineal, teoría de Descartes, 12, 12*f*
Cuerpos de inclusión, 577
Cuerpos de Lewy, 571, **571**, 571*f*
Cuerpos mamilares, 90, **90**, 90*f*
  degeneración, en el síndrome de Korsakoff, 585, 585*f*
Cuestión mente-cuerpo, 3
Cúpula, 240*f*, 241, **241**
Curare, 119, **119**. 134*t*
Curva dosis-respuesta, 108, **108**, 109*f*
Curvas de ajustes. 229, 229*f*

DA. *Véase* Dopamina (DA)
Daño cerebral. *Véase también* Lesiones encefálicas
  crisis epilépticas causantes, 557
  en el sida, 588
  en la enfermedad de Alzheimer, 581, 582
  en la esquizofrenia, 598-604, 599*f*
    causas, 599-604
    indicios, 598-599
  en la meningitis bacteriana, 588
  enfermedades infecciosas causales, 587-589
  reconocimiento de la expresión facial, 408*f*, **409**
  traumático, 563
  y accidentes cerebrovasculares, 559-561
  y estrés, 647-650, 649*f*, 650*f*
  y síndrome de Korsakoff, 585-587
Darwin, Charles, 15-17, 16*f*
  sobre las expresiones humanas, 402
D-Cicloserina
  para el trastorno obsesivo-compulsivo, 634
  para los trastornos de ansiedad, 629-630, 630*f*
Deficiencia hereditaria de leptina, 453, 453*f*
DEL (diodos emisores de luz), **161**
Deletrear, 547-549
  irregular, y dislexias del desarrollo, 546
Delfín mular, y sueño, 316, 316*f*, 322
Delfines, sueño, 316, 316*f*, 322
Delirios, 593, **593**
Demencia, 578, **578**, 578-584
  en la enfermedad de Alzheimer. *Véase* Alzheimer, enfermedad
  frontotemporal, 581, **581**
  semántica, 500, **500**
    síntomas, 501
    frente a amnesia anterógrada, 501
  sida, 588
Demora del gradiente de refuerzo, 642, 642*f*
Dendritas, 32, **32**, 33*f*
  potenciales de acción, 472
  sinapsis, 34*f*
  y síntesis de proteínas, 476
Dependencia de piridoxina, 567, **567**
Depósito de amiloide, 581, 581*f*
Depredación, 389, **389**
  control neuronal, 389, 390*f*
Depresión, 610-624
  a largo plazo (DLP), 471, **478**, 478-479
    asociativa, **478**
    frente a potenciación a largo plazo, 471, 478-479
  CCA subcallosa, 618-619, 618*f*, 619*f*
  corteza prefrontal, 617-618
  en el trastorno bipolar. *Véase* Trastorno bipolar
  estacional, 622-628, 622*f*
  estimulación cerebral profunda, 614
  estimulación del nervio vago, 614
  factores genéticos, 611, 617
  fototerapia, 622-623
  hipótesis monoaminérgica, 616
  neurogénesis, 618-620, 620*f*
  posparto, 620
  privación de sueño, 620-622
  resistente al tratamiento, **613**, 613-614
    estimulación cerebral eléctrica, 614
  ritmos circadianos, 619-624
  serotonina, 616-617, 617*f*
  transportador de serotonina (5-HT), 616-617, 617*f*
  tratamiento, 612-624
    antidepresivos, 612-615. *Véase también* Antidepresivos
    ketamina, 614-615
    terapia electroconvulsiva, **613**, 613-614, 613*f*
  y ejercicio, 623
  y procedimiento de depleción del triptófano, 616
Derivación gástrica, 454, 454*f*, 455*f*
  en Y de Roux, 454, 454*f*, 455*f*
Dermis, 244*f*
Desactivación enzimática, 62, **62**
Desagrado, expresiones faciales, 408-410, 410*f*
Desarrollo sexual, 344-351
Descartes, René, 12
  teoría del encéfalo, 12-13, 13*f*
Descerebración, 442, **442**, 443*f*
Descerebrar, 277, **277**
Desensibilización, y drogadicción, 666
Desfeminización conductual, 355
Desincronía neuronal, 308
Desipramina, efectos, 134*t*
Desmoteplasa, 560, 561*f*
2-desoxiglucosa (2-DG). **157**, 436
Despertar (vigilia)
  control neuronal, 323-326
  patrones del EEG, 306-309, 307*f*
Despolarización, 47, **47**, 48*f*
Detectores, 422, **422**
  de coincidencias, 232, 233*f*
  de la longitud muscular. 273
  del hambre
    en el encéfalo, 436-437
    en el hígado, 436
Deuteranopía, 186, **186**
2-DG (2-desoxiglucosa), 157, 436
Diacepam, 129
  índice terapéutico, 109
Diacetilmorfina. *Véase* Heroína
Diálisis. 166-167
Diápsidos, 18, 19*f*
Diencéfalo, 79, 80*f*, 80*t*. **91**, 91-92, 91*f*
Dieta, pobre en triptófano, en la depresión, 616
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 126, **126**, 134*t*, 671
Difenilhidramina, 134*t*
Diferencias
  de fase, **231**, 231-232
    localización de sonidos mediante, 232*f*
  de intensidad, localización del sonido por medio, 233
Dificultades de articulación, en la afasia de Broca, 518
Difusión, 48, **48**
Dihidromorfina. *Véase* Heroína
Dihidrotestosterona, 347, **347**, 350*t*
Dimorfismo sexual del encéfalo, 364-366
Dinorfina, 38
Dinosaurios, 18
Diodos emisores de luz (DEL), 161
Dióxido de carbono, y ataques de pánico, 629
Discinesias, 296, 573
  tardía, 598, **598**
Disco de Merkel, 244, **244**, 244*f*, 244*t*
Disforia, 110
Disgrafia, 547-549, 550*t*
  directa, 549
  en la afasia, 536
  fonológica, 548, **548**, 549*f*, 550*t*
  ortográfica, 548, **548**, 549*f*, 550*t*
Dislexia, 550*t*
  adquirida, 539
  de deletreo, 550*t*
  definición, 539
  del desarrollo, 539, **546**, 547-549
  directa, 545, **545**, 550*t*
  fonológica, **540**, 540-541, 540*f*, 550*t*
  superficial, 539, **539**, 540*f*, 550*t*
  lesión del AFPV causante, 543
Disparidad retiniana, 193, **193**
Dispositivo(s)
  en sacacorchos, para embolectomías, 560
  superconductores de interferencias cuánticas (SQUIDS), 156
Distancia, percepción, 193, 193*f*, 196, 197*f*
Distonías, 296
División
  asimétrica, 81, **81**
  interna del pálido (GPi), 573, **573**
    cirugía estereotáxica, 573-576
  parasimpática del SNA, 101*f*, 102, **102**
  simétrica, 81, **81**
  simpática del SNA, **100**, 100-102, 101*f*
DMH (núcleo dorsomedial del hipotálamo), 336
Doctrina de las energías nerviosas específicas, 13, **13**
Dolor, 247-248
  modificación endógena, 253, 253*f*
  percepción, 250-256
Dominancia
  ocular, 195, **195**
    y sensibilidad a la orientación, 195, 195*f*
  y andrógenos, 399

booksmedicos.org

Dopamina (DA), **120,** 120-128
  biosíntesis of, 120, 120*f*
  efectos, 116
  en el refuerzo, 487-490, 488*f*
  en la memoria, **190**
  hipersensibilidad, 598
  liberación de
    en la adicción, 663-664, 664*f*
    y alcohol, 678
    y cocaína/anfetamina, 673, 673*f*
    y nicotina, 674, 675*f*
    y opiáceos, 671
    y THC, 680, 681*f*
  y refuerzo positivo, 662-663
Dorsal, 72, **72,** 72*f*
Down, John Langdon, **567**
Doxapram, y ataques de pánico, 629
Drogadicción, 659-690. *Véanse también las drogas específicas*
  adicción, 660-670, 661*t*. *Véase también* Adicción
  edad de inicio, 665
  refuerzo, 661-665
    negativo, 665-666
    positivo, 661-665
  tratamiento, 685-689
  y herencia, 681-682, 684*f*
  y liberación de dopamina, 662-663
  y meningitis, 588
  y tolerancia y abstinencia, 666
Dualismo, 3, **3,** 12
Duchenne de Boulogne, Guillaume-Benjamin, **410**
Duelo, efecto sobre la función inmunitaria, 655
Dulce
  receptores, **257**
  transducción, 259-260, 260*f*, 261*f*
Duodeno, **435,** 435
  osmorreceptores, 436
  receptores de saciedad, 438
Duramadre, 74, **74,** 75*f*, 98*f*

EC (estímulo condicional), 466, **466**
ECP. *Véase* Estimulación cerebral profunda (ECP)
Edad de inicio, de la esquizofrenia, 604*f*
Edición del ARN, en la esclerosis lateral amiotrófica, 583
EEG. *Véase* Electroencefalograma (EEG)
Efecto activador, 346, **346**
  de las hormonas
    sobre la conducta agresiva, 396-397, 397*f*
    sobre la conducta sexual de las mujeres, 359-361
    sobre la conducta sexual femenina, 359-361
    sobre la conducta sexual masculina, **361**
    testosterona, 397*f*
Efecto Bruce, 356, **356**
Efecto Coolidge, **354,** 354
Efecto desfeminizante, 347, **347**
Efecto estacional
  y depresión, 611
  y esquizofrenia, 599-601, 600*f*, 611
Efecto Lee-Boot, 356, **356**
Efecto masculinizante, 347, **347**
  en la hiperplasia suprarrenal congénita, 362
Efecto organizador (de las hormonas), **346**
  sobre la conducta agresiva, 396-399, 397*f*
  sobre la conducta sexual, 355, 356*f*
  testosterona, 397*f*
Efecto Vandenbergh, 356, **356**
Efecto Whitten, 356, **356**
Efectos, 106, **106**
  administración repetida, efectos, 110-111
  inactivación y excreción, 108
  llegada al encéfalo, 108
  lugares de acción, 106, 112-116
  margen de seguridad, 109, 109*f*
  organizadores, 346, **346**
  sobre los neurotransmisores, 113, 113*f*
    colinérgicos, 117
    dopaminérgicos, 121-123, 134*t*
    noradrenérgicos, 124*f*
    serotoninérgicos, 125-126, 134*t*
  sobre los receptores, 113*f*, 114-116, 115*f*
    glutamato, 127-128, 134*t*
  vías de administración, 106-108
Ehrlich, Paul, 42
Ejercicio
  como tratamiento de la obesidad, 455-456
  efectos sobre el sueño, 318
  en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares, 562
  en la depresión, 623
  y neurogénesis, 619, 620*f*
  y pérdida de peso, 460, 460*f*
Electrodos, 46, **46,** 47*f*
  de cánula, 390
Electroencefalograma (EEG), 155, **155,** 156*f*
  actividad de células individuales, 307, 308*f*
  y patrones de sueño-vigilia, 306-309, 307*f*
Electrólitos, 48, **48**
Electromiograma (EMG), 306, **306**
Electrooculograma (EOG), 306, **306**
Elevación, y localización del sonido, 233, 234*f*
Embolectomía por succión, 560
Émbolos, **559,** 559*f*
  y accidentes cerebrovasculares, 559
EMG (electromiograma), 306, **306**
Emociones, 383-418
  como pautas de respuesta, 384-401
  componentes, 384
  comunicación, base neuronal, 403-413
  estructuras encefálicas, 90
  expresión facial, 402-403, 403*f*
    bases neuronales, 410-414
    en personas ciegas, 402-403
    especialización hemisférica, 412-413, 413*f*
  imitación, 417-418, 417*f*
  reconocimiento, 403-407
    en el autismo, 637-638
  sentimientos, 415-418
  simuladas, retroalimentación, 416-418
  teoría de James-Lange, 415-416, 415*f*
  y amígdala, 385-389, 404-407
  y decisiones morales, 393-394
Empuje de la pelvis, 353
EMT. *Véase* Estimulación magnética transcraneal (EMT)
Encefalinas, 130, **130**
Encefalitis, 587, **587**
  alérgica experimental, 584
  causas, 588
  síntomas, 587
  trastornos del sueño, 326-327
Encéfalo masculino extremo, y autismo, 640
Encefalopatía espongiforme bovina, 568-571, 569*f*
Encefalopatías espongiformes transmisibles, **568,** 568-571
Encéfalo
  actividad metabólica, 157-159*f*, 157*f*, 158*f*, 318
  administración de fármacos, 107
  circuitos de ingesta de alimentos, 445, 445*f*
  conexiones con los ojos, 179-181, 180*f*
  cuerpo calloso, 5
  desarrollo, 78-84, 80*f*
    y sueño REM, 319
  detectores de nutrientes, 436-437
  división funcional, Müller, 14
  efectos del estrés, 647-650
  en el sistema nervioso, 74
  función primaria, 10-11
  humano
    evolución, 18-20
    tamaño, 20-23, 23*f*, **81**
  masculino extremo, y autismo, 640
  modelos, **13**
  neuronas colinérgicas, 118*f*
  neuronas dopaminérgicas, 120*f*
  neuronas noradrenérgicas, 124*f*
  neurotransmisores. *Véase* Neurotransmisores
  osmorreceptores, 425, **425**
  receptores del hambre, 436-437
  receptores, localización, 165-166, 166*f*
  respuestas sexuales controladas, 369-370
    hembras, 373*f*
  subdivisiones anatómicas, 80*t*
  superficie anfractuosa, 82
  tamaño, 81
    comparativo, 20-21, 23*f*, 81
    corporal, 20-23, 23*f*
  teoría de Descartes, 12-13, 13*f*
  trastornos neurológicos, 552-589
    tumores, 553-555
  vascularización, 76*f*, 77
  visión hipocrática, **12**
  y control del movimiento, 90, 275-302
  y dimorfismo sexual, 364-366
  y neuronas dopaminérgicas, pérdida, 574
  y orientación sexual, 364-366
Endoarterectomía carotídea, 561-562
Endocannabinoides, 131, **131,** 456
Endolinfa, 240*f*, 241
Enfermedad
  de Creutzfeldt-Jakob, 568-571, 569*f*
  de Huntington, 170, **296,** 296-297, 297*f*, 576-578
  de las vacas locas, 568-571
  de Tay-Sachs, 567, **567**
  desmielinizante autoinmune, 584-586

www.booksmedicos.org

booksmedicos.org

esporádica, 569. **569**
Enfermedades
infecciosas
exposición prenatal, y esquizofrenia, 599-600
trastornos causados, 587-589
y estrés, 655-656, 655*f*
por proteínas priones, 569-571, 569*f*, 570*f*
Enrejados
de ondas cuadradas, **191**, 191*f*
de ondas sinusoidales, 191. **191,** 191*f*
Enuresis nocturna, 314
Enzimas, **35,** 35-36
EOG (electrooculograma), 306, **306**
Ependimoma, 555*f*
Epidermis, 244*f*
Epidídimo, 346*f*
Epigenética, 595
Epilepsia, 555-558
operación del cerebro escindido, 5, 6*f*
y receptores del GABA, 128
Epinefrina. *Véase* Adrenalina
Episodio de *flashback*, 650
Epitelio olfativo, **262,** 262-264
Erecciones del pene, durante el sueño REM, 309, **332**
Errores innatos del metabolismo, 566-567
Esclerosis
lateral amiotrófica, **583**, 583-584
múltiple, 584-585
alexia pura, 537, 538*f*
tuberosa, y autismo, 638
Esclerótica, 175, 176*f*
Escritura
desarrollo, 544-545
en la afasia, 536
procesos implicados, 547-549
y afasia, 536
y corteza premotora ventral, 547*f*
Espacio subaracnoideo, 71, **74,** 75*f*, 98*f*
Espectro electromagnético, 174, 174*f*
Esperma, 344-345
Espigas dendríticas, 472, **472**, 474*f*
Espinas dendríticas, 55, **55**, 56*f*
crecimiento, y potenciación a largo plazo, 474, 476*f*
en el campo CA1, **474**, 476*f*
Esquizofrenia, **593,** 593-610
como trastorno neurológico, 598-608
daño cerebral, 598-604
causas, 599-604
indicios, 599*f*
edad de inicio, 604, 604*f*
efecto de la estación, 599, **599**
epidemiología, 599-601
factores ambientales y riesgo, 599-600
factores prenatales, 601-602
herencia, 594-595
hipótesis de la vulnerabilidad, 594, 594*f*
hipótesis dopaminérgica, 123, 596-598
hipótesis vírica, 599-601
incidencia, efecto estacional, 599-601, 600*f*
resumen, 593-594
síntomas cognitivos, 594, 594*t*
síntomas negativos, 593-594, 594*t*, 598
y abuso de PCP, 605-606
síntomas positivos, 593-594, 594*t*, 598, 673
fármacos que los producen, 596-598
relación con síntomas negativos, 605-608
trastornos concomitantes, 668
tratamiento farmacológico a largo plazo, consecuencias, 597-598
volumen de la sustancia gris, y comorbilidad, 668, 668*f*
y complicaciones obstétricas, 601-602
y consumo de cannabis, 681
y gripe, 600
y tabaquismo, 601, 668, 669*f*
EST (estratetraína), 359, 365
Estado
de ánimo, y privación de sueño, 619-622, 621*f*
de ascenso, en el sueño de ondas lentas, 307, **307**
de descenso, en el sueño de ondas lentas, 307, **307**
epiléptico, 558. **558**
Estereopsia (visión estereoscópica), 83, 193
Esteroides, 67, **67,** 67*f*
anabolizantes, y agresividad, 399
Estimulación cerebral profunda (ECP), 14, 159-160
para el trastorno obsesivo compulsivo, 633, 634
para la adicción, 686
para la depresión, 613
para la enfermedad de Parkinson, 576, 576*f*
y analgesia, 253, 254
y percepción del dolor, 250
y refuerzo, 487, 488*f*
Estimulación del nervio vago, para la depresión, 614
Estimulación eléctrica cerebral, 14, 159-160. *Véase también* Estimulación cerebral profunda (ECP)
para la depresión, 614
Estimulación eléctrica, del encéfalo, 160-161, 160*f*
Estimulación magnética transcraneal (EMT), 162, **162,** 162*f*, 210, 614
para el trastorno por estrés postraumático, 652-653
para la adicción, 686
y memoria a corto plazo, 481
Estímulo
condicional (EC), 466, **466**
incondicionado (EI), 466, **466**
punitivo, 467. **467**
respuesta, aprendizaje, 466, **466,** 468*f*
Estímulos,
aprendizaje para reconocerlos, 480-481
reforzadores, 467, **467**
detección, 488-490
visuales, estudio con RMf, 202, 203*f*
Estómago, y señales de saciedad, 432, 438
Estradiol, **350,** 351*t*
y ciclo menstrual, 352
y conducta maternal, 377, 378*f*
y conducta sexual femenina, 370-371
Estrategia
de respuesta, y memoria espacial, 501-502, 502*f*
espacial, y memoria, 501, 502*f*
Estratetraína (ES1), 359, 365
Estrés, 645, **645**. *Véase también* Trastorno por estrés postraumático (TEPT)
crónico, efectos sobre la salud, 647-648, 649*f*, 650*f*
del cuidador, 647-648
e hipertensión, 647, 647*f*
efecto sobre el encéfalo, 647-650
efecto sobre la función inmunitaria, 653-656, 655*f*
efectos sobre el sistema inmunitario, 652-656
oxidativo, y privación de sueño, 317
prenatal, 648-649, 649*f*
y esquizofrenia, 600-601
psicológico, y catarros, 655-656, 655*f*
social, y consumo de cocaína, 668-669, 669*f*
y cicatrización de las heridas, 648, 648*f*
y daño cerebral, 647-650, 649*f*, 650*f*
y depresión, 616-617, 617*f*
y enfermedades infecciosas, 655-656, 655*f*
y núcleo central de la amígdala, 386
Estriado dorsal, en la adicción, 664, 664*f*
Estriado dorsolateral (DL), en el aprendizaje, 486
Estriado dorsomedial (DM), en el aprendizaje, 486
Estribo, 220, **220,** 221*f*
Estricnina, 129, **129,** 134*t*
Estrógenos, 350, **350**
cebado de los receptores de progesterona, 372, 372*f*
efectos, 351*t*
Estructura a partir del movimiento, percepción, 209-210
Estudiar, estrategias, 26-28
Estudios con gemelos, 169, 366
agresión, 391
alcoholismo, 684
esquizofrenia, 594, 602, 603*f*
estrés postraumático, 650, 651*f*
trastorno afectivo estacional, 622
trastorno autista, 636
trastornos adictivos, 684
Estudios con lesiones, **138,** 138-140, 153*t*
cirugía estereotáxica, 140-142
en la evaluación de los efectos conductuales, 138
encéfalo humano *in vivo*, 149-151
métodos histológicos, 142-145
producción de lesiones encefálicas, 138-140
y marcado de conexiones neuronales, 145-149
Estudios de adopción, 169
Estudios de asociación en todo el genoma, 170
Estudios de ligamiento, 169
Estudios de marcado
método anterógrado, 146, 148*f*, 149*f*
método retrógrado, 148-149, 148*f*
Estudios del encéfalo
cerebro escindido, 5-7, 7*f*
del encéfalo humano *in vivo*, 149-151
estimulación de la actividad neuronal, 159-162
estimulación eléctrica, 14, 159-160, 252
estimulación magnética transcraneal (EMT), 162, 162*f*

booksmedicos.org

estimulación química, 159-160, 160*f*
lesión, 138-153, 153*t*
optogenéticos, 160-162, 161*f*
registro de la actividad neuronal, 153-157
Estudios genómicos, 169
Evaporación, 424
pérdida de agua mediante, 425*f*
Evolución, **18**
de las plantas, 18
de los encéfalos grandes, 20-23
de los seres humanos, 18-23, 20*f*
de los vertebrados, 18-23, 19*f*
humana, 18-20, 20*f*, 23*f*
teoría de Darwin, 15-18
Exocitosis, 38, **38**
Exógeno, definición, 105
Experimental, encefalitis alérgica, 584
Expresión facial de las emociones, 402-403, 403*f*
bases neuronales, 410-414
especialización hemisférica, 412-413, 413*f*
y autismo, 638-639
Extensión, 271, **271**
Extinción
control, 388*f*
de estímulos, 387
Extremidades
apraxia, 291-292
superiores, adaptaciones, 16*f*
Extrofia cloacal, 364
Eyaculación, 353, 354

FAAH (hidrolasa de amidas de ácidos grasos), 131, **131**
Facilitación presináptica, 65, **65**
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), en los trastornos de ansiedad, 629
Factores
ambientales
en la conducta de ingesta de comida, 434-436
en la drogadicción, 683
en la esquizofrenia, 599-601
cefálicos de saciedad, 438
genéticos, en los trastornos por crisis epilépticas, 558
Fagocitosis, **40**, 40-41
Farmacocinética, **106**, 106-108
Farmacología, 104-135. *Véase también* Fármacos
Fármacos
antiangiogénesis, en tumores encefálicos, 555
antiepilépticos, en los trastornos por crisis epilépticas, 558
antipsicóticos
atípicos, 598
problemas, 596-597
Fascículo
arqueado, 526, **526**, 526*f*-528*f*
del cíngulo, 633
longitudinal superior, en la memoria a corto plazo, 483
Fase
clónica, 557, **557**
de absorción del metabolismo, **432**, 432-433, 433*f*
de ayuno, del metabolismo, 432, **432**, 433*f*
del sueño, 306, 307*f*
tónica, 557, **557**
FCU (fenilcetonuria), **566**, 566-567
Fenciclidina (PCP), 671
Fenestración, 222
Fenfluramina, 126, **126**
efectos sobre las sinapsis serotoninérgicas, 134*t*
función inhibidora de la agresión, 396
para perder peso, 456
Fenilcetonuria (FCU), **566**, 566-567
Fenómeno
de la punta de la lengua (PDL), 519
de rebote, 319, **319**
tras privación del sueño REM, 319
Feromonas, 264, 355-359
y conducta agresiva, 396
Fertilización, 352
Fibras
de proyección, 91, **91**
musculares extrafusales, 271, **271**, 271*f*
musculares intrafusales, 271, **271**, 271*f*
receptores, 273-274
Fibrina, 560
Fijación ocular, en las lesiones de la amígdala, 406, 407*f*
Fijador, 142, **142**
Filamentos de actina
en la contracción muscular, 272, 273*f*
en las fibras musculares, 271*f*
en los cilios auditivos, 222
Filamentos de miosina
en la contracción muscular, 272, 273*f*
en las fibras musculares, 271*f*
en los cilios auditivos, 222
Fimbrias, 346*f*
Fístula gástrica, 438, **438**
Flexión, 271, **271**
Flourens, Pierre, 14
Flujo óptico, **208**, 208-209
Fluoxetina, 126, **126**, 134*t*, 612
inhibición de la agresión, 396
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 634
Fluvoxamina
para el trastorno de angustia, 630, 630*f*
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 634
Folículos ováricos, 352, **352**
Folitropina (FSH), 349, **349**, 351*t*
Fonoagnosia, 532
Fontanela, **141**
Forma a partir del movimiento, 210-211
Formación hipocámpica, 470, **470**, 470*f*
células de cuadrícula, 504, 505*f*
células de dirección de la cabeza, 504-505
células de lugar, 503-506
células del borde, 505, 506*f*
conexiones corticales, 496, 496*f*
conexiones subcorticales, 498*f*
en la consolidación de la memoria, 506-507
y aprendizaje episódico, 485
y aprendizaje relacional, 496-498
Formación reticular, 93, **93**, 94*f*, 283
funciones motoras, 301
Forma
análisis visual, 210*f*
percepción, 201-208
Formol, 142, **142**
Fortalecimiento sináptico
en el refuerzo, 490, 663
en la adicción, 663
postsináptico, 474, 475*f*
Fotoestimulación, 161-162, 161*f*
Fotopigmentos, 178, **178**
Fotorreceptores, 176, **176**, 177*t*, 178-179, 178*f*
características de absorción, 185-186, 186*f*
Fototerapia, **622**, 622-623
Fóvea, 176, **176**, 177*f*
Frecuencia
del sonido
codificación de la tasa, 229
codificación de lugar, 227-229
espacial, 191-193, **192**, 192*f*
fundamental, 230, **230**
Frío, sensación, 246
Fritsch, Gustav, 14
FSH (hormona foliculoestimulante), 349, **349**, 351*t*
Función encefálica, frente a conducta, 138
Funcionalismo, 15, **15**
y teoría de Darwin, 15-18
Funciones seriadas, del hemisferio izquierdo, 88

GABA (ácido gamma-aminobutírico), 116, 128-129
Gage, Phineas, 392, 392*f*
Galactosemia, 567, **567**
Galeno, 12
Galvani, Luigi, 13, 14
Gametos, 345, **345**
Ganglio(s)
de la raíz dorsal, 98, **98**, 98*f*
del nervio coclear, 224
del nervio trigémino, 587
parasimpáticos, 102
simpáticos, 100, **100**, 101*f*
vestibular, 242, **242**
Gases solubles, como neurotransmisores, 133
Gástrica, fístula, 438, **438**
Gemelos
dicigóticos (fraternos), 169
fraternos (dicigóticos), 169
idénticos. *Véase* Gemelos monocigóticos
monocigóticos (idénticos), 169
discordancia respecto a la esquizofrenia, 602, 603*f*
Gen de la ApoE, 580
Gen del receptor TRPM8, 247
Gen *DISC1*
en el trastorno bipolar, 616
en la depresión, 615
en la esquizofrenia 594-595, 606, 606*f*
Gen GRM8, en la depresión, 611
Gen *parkin*, 572, **572**, 572*f*
*Gen ROR*A, en la depresión, 611
Gen Sry, 345, **345**
Generador medular de la eyaculación, 369, 370
Genes, 35, **35**. *Véase también* Herencia
Genitales externos, 348, 348*f*
Genoma, 36, 169, **169**
Gestación
abuso de sustancias durante, y esquizofrenia, 601

booksmedicos.org

complicaciones, y esquizofrenia, 601-602
Glándula(s)
endocrinas. **66,** 66-64
pineal, 339. **339,** 339*f*
y ritmos estacionales, 338-339
Glatiramer, acetato, para la esclerosis múltiple, 584
Glía, **38,** 38-42
desarrollo, 81-82
radial, 81, **81,** 82*f*
Glicerol (glicerina), 432, **432**
Glicina, 116, 129, **129**
Gliomas, 554, **554,** 554*f*, 554*t*
Glomérulo olfativo, 264, **264,** 265*f*
y enmascaramiento de olores, 266
y percepción de olores específicos, 264-267
Glomérulo olfatorio, 264, **264,** 265, 265*f*
y percepción de olores específicos, 264-267
Glucagón, 431, **431**
efectos sobre glucosa y glucógeno, 431*f*
Glucocorticoides, **646,** 646-647
efectos nocivos, 647
secreción, 645-647, 646*f*
y estrés a largo plazo, 647-648, 649
y estrés agudo, **648**, 649*f*
y estrés prenatal, 648-649
y supresión de la respuesta inmunitaria, 654-655
Glucógeno, 39, 431, **431**
conversión en glucosa, 431*f*
Glucoprivación, 436, **436**
Glucosa, 431
conversión en glucógeno, 431*f*
entrada en las células, 432
Glutamato, 116, **127,** 127-128, **472**
monosódico (GMS), gusto, 257
y accidentes cerebrovasculares, 561
GMS (glutamato monosódico), gusto, 257
GnRH. *Véase* Gonadoliberina (GnRH)
G_{olf}, 264
Gónadas, **345,** 345-346
Gonadoliberina (GnRH), 92, 349, 351*t*
y maduración sexual, 349*f*
Gonadotropinas
efectos, 351*t*
y ciclos menstruales, 352
GPA. *Véase* Sustancia gris periacueductal (GPA)
GPAvl (sustancia gris periacueductal ventrolateral), en el sueño REM, 330, **330**
GPi (división interna del pálido). 573
cirugía estereotáxica, 573-576
Granulaciones aracnoideas, 76*f*, 77, **77**
Grasas (triglicéridos), 431, **431**
Greebles, en los estudios de reconocimiento de caras, 205. 205*f*
Grelina, **435,** 435-436, 446, 458*t*
concentraciones plasmáticas, 435*f*
Grupo
lateral, de vías motoras descendentes, **280 282,** 280-283, 282*f*, 283*t*
ventromedial, de vías motoras descendentes, 280, **280,** 281, 283*f*, 284*t*
Gustducina, 259
Gusto, 257-267
codificación neuronal, 260-261
cualidades, 257
estímulos, 257
estructuras anatómicas, 257, 258*f*
percepción de información gustativa, 258-260
transducción, 258-260, 260*f*, 261*f*
transducción de la información gustativa, 261*f*
vías neuronales, 260-261, 261*f*

Habénula medial, y nicotina, 677, 678*f*
Habla, 515-536. *Véase también* Lenguaje
apraxia, 519
articulación, control, 518, 519*f*
comprensión, 522*f*
frente a reconocimiento, 523
neuronas espejo, 522-523
retroalimentación, 522-523
trastornos, 519-529
lateralización encefálica, 6, 14, 14*f*, 515
mecanismos encefálicos implicados, 514-536
producción, 514-519, 519*f*
autoobservación, 523
trastornos, 515-519
prosodia, 515, 531-532, 532*f*
y signos, 532*f*
Halorrodopsina de *Natronomonas pharaonis* (NpHR), 161-162, 161*f*
Hambre
e hipotálamo, 443-449, 444*f*
efectos del PYY, 440*f*
factores ambientales, **434**
lipoprívica, 436-437
señales fisiológicas, 434-436
señales metabólicas, 436-437
y adenosina, 329*f*
y grelina, 435-436
y neuronas orexigénicas, 329, 329*f*
y tronco del encéfalo. 442
Handel, George Frideric, 611
Haz
olivococlear, 226, **226**
reticuloespinal, 282, **282,** 283*f*, 284*t*
Hebb, Donald, 467
Helmholtz, Hermann von, 14-15
Hembras/mujeres
agresión, 396-400
autismo, 640
ciclos reproductivos, 352
conducta sexual
control hormonal, 353-355, 359-361
control neuronal, 370-372, 373*f*
desarrollo sexual prenatal, 345, 348
esclerosis múltiple, 584
genéticas, androgenización prenatal, 362-363
inicio de la pubertad, 349-350
órganos sexuales externos, 348, 348*f*
órganos sexuales internos, 346*f*
Hemicolinio, 134*t*
Hemisferio. *Véase* Hemisferios cerebrales
Hemisferios cerebrales, 6, **6**, **84**, 84-91, 86*f*
conexiones, 89
derecho, 88
funciones perceptivas, 515
lesiones, efectos, 515
y comprensión del lenguaje figurativo, 530-531
y expresión emocional, 413*f*
y prosodia, 531
y reconocimiento emocional, 403, 404*f*
funciones lateralizadas, 88-89, 515
izquierdo, 88
especialización en el lenguaje, 6, 14, 14*f*, 514-515
lesiones, 291-292
sueño independiente, 316, 316*f*
y control del lenguaje, 6
y control del olfato, 6, 7*f*
Hemorragia intracerebral, 559*f*
Hendidura sináptica, 56, **56,** 56*f*
Hercio (Hz), 220, **220**
Hereditario frente a congénito, 567
Herencia
de la anorexia nerviosa, 461
de la drogadicción, 683-685, 684*f*
de la eficiencia metabólica, 452
de la enfermedad de Huntington, 576
de la esclerosis lateral amiotrófica, 583
de la esquizofrenia, 594-595
de la obesidad, 450
de la orientación sexual, 366-367
de los trastornos afectivos, 611
de los trastornos metabólicos, 566-567
del alcoholismo, 683-685
del trastorno autista, 637
del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, 642
en la enfermedad de Alzheimer, 580-581
estimación, 169
Hering, Ewald, 185
Heroína (dihidromorfina)
adicción, 663
como analgésico, 130
efectos de la abstinencia, 110
frente a morfina, 662
liposolubilidad, 108
tolerancia, 665
Herpes labial, 587
Hertz, Heinrich, 220
Heterorreceptores presinápticos, 115, **115,** 115*f*
efectos de los compuestos, 114*f*
Hidrocefalia obstructiva, 77, **77**
corrección quirúrgica, 77, 78*f*
5-Hidroxitriptamina (5-HT). *Véase* Serotonina (5-HT)
5-Hidroxitriptófano (5-HTP), 125, 125*f*
Hígado
detectores del hambre, 436
reservas de hidratos de carbono, 431
señales de saciedad, 440
vascularización portal hepática, 436, 437*f*
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), **362,** 362-363
efectos masculinizantes, 363
no clásica (HSCNC), 362
Hiperpolarización, 47, **47**
Hipersensibilidad, 598, **598**
Hipertensión arterial, 428
y estrés, 647, 647*f*
Hipocampo, 90, **90,** 90*f*
efecto del virus de la rabia, 588

booksmedicos.org

lesiones
y amnesia anterógrada, 493-494, 496-499
y estrés, 648-650, 650*f*, 650-653, 652*f*
y TEPT, 650-653
neurogénesis, y consolidación de la memoria, 509, 510, 509*f*
y aprendizaje espacial, 502-505, 506*f*
y corteza límbica, 501
y marihuana, 682
y memoria, 492-493, 496-499, 497*f*, 499-501
Hipócrates, 12
Hipocretina. *Véase* Orexina
Hipófisis, 93*f*
anterior, 92, **92**, 93*f*
posterior, 92, **92**, 92*f*
Hipofrontalidad, 605, **605**, 605*f*, 606-607
Hipoglucemia, como señal de hambre, 436
Hipotálamo, 91*f*, **91**, 91-92
anterior, y conducta maternal, 378, 379*f*
efectos del PYY, 448, 449*f*
en la vía gustativa, 260, 261*f*
en la vía olfativa, 264
hormonas hipotalámicas, efectos, 351*t*
lateral, 443-444, 444*f*. *Véase también* Hipotálamo lateral
núcleo arqueado. *Véase Núcleo arqueado del hipotálamo*
núcleo dorsomedial, 336
núcleo paraventricular. *Véase* Núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo
núcleo supraquiasmático. *Véase* Núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo
núcleo tuberomamilar, 325
núcleos, 92*f*
péptidos, 444, 445*f*
ventromedial, 444*f*. *Véase también* Hipotálamo ventromedial (HVM)
y conducta agresiva, 389, 390*f*
y conducta de ingesta de comida, 443-449, 444*f*
y hambre, 443
y respuesta emocional, 386*f*, 387
Hipotálamo lateral, 444*f*
conducta de ingesta y, 442-450
y conducta de ingesta de comida, 442-450, 444*f*
y respuesta emocional, 386*f*, 387
Hipotálamo ventromedial (HVM), 373*f*, 444*f*
estudio, 145-149
experimento de estimulación, 159
función en la conducta sexual femenina, 165-166, 373*f*
y conducta de ingesta de comida, 443-450, 444*f*
y localización de receptores encefálicos, 165-166
Hipótesis
de la simulación, 408
dopaminérgica de la esquizofrenia, 123, 596-598, 642, 643*f*
monoaminérgica de la depresión, 616
Hipovolemia, 423, **423**, 424, 427
detección, 428*f*
Histamina, 126, **126**, **325**
efectos farmacológicos, 134*t*
y *arousal*, 325
Histidina, 126, 325
Histonas, 595
Hitzig, Eduard, 14
Hombres. *Véase* Machos/hombres
Homeostasis, 421, **421**
Homínidos, 19
similitudes en el ADN, 18-19, 20*f*
tamaño del encéfalo, 20-23, 22*f*
Homo erectus, 20
tamaño del encéfalo, 22*f*
Homo neanderthalis, 20
Homo sapiens, 20
rutas de migración, 21*f*
tamaño del encéfalo, 22*f*
Homosexualidad, 362
factores genéticos, 366-367
y andrógenos prenatales, 362
y encéfalo, 364-366
Homúnculo motor, 280*f*
Hormona concentradora de la melanina (MCH), **444**, 444-445, 458*t*
en la adicción, 665
Hormona inhibidora del sistema de Müller, 347, **347**
Hormona α-melanocito-estimulante (α-MSH), 448, **448**, 458*t*
Hormonas, **66**. *Véanse también Hormonas específicas*
efecto activador, 346
sobre la conducta agresiva, 396-400, 397*f*
efecto organizador, 346
sobre la conducta agresiva, 396-398
sobre la conducta sexual, 356*f*
esteroideas, 67, 67*f*
estrés, 645
hipófisis anterior, 92
hipófisis posterior, 92
péptidos, 130
receptores, 67
sexuales. *Véase Hormonas sexuales*
y conducta agresiva, 396-400
Hormonas del estrés, 646
secreción, 646-647, 646*f*
Hormonas gonadotropinas, 92, 349, **349**
Hormonas sexuales. *Véanse también Hormonas específicas*
clasificación, 350*t*
efectos activadores sobre la conducta sexual, 359-361
efectos organizadores sobre la conducta sexual, 355, 356*f*
y conducta maternal, 377, 378*f*, 379*f*
y conducta reproductora, 352-368
y desarrollo del sexo, 346-348, 349*f*
y maduración sexual, 348-351
y orientación sexual, 361-368
HSC. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)
5-HT. *Véase* Serotonina (5-HT)
5-HTP (5-hidroxitriptófano), 125, 125*f*
Hubel, David, 190
Huesecillos, **220**, 220-221, 221*f*
Humor
estudio de neuroimagen funcional, 112
vítreo, 176, 176*f*
y lesiones de la corteza prefrontal ventromedial, 411-412
y violación de las normas sociales, 412, 412*f*
Huntingtina (Htt), 296, 577, **577**, 577*f*
Husos musculares, 271, **271***f*
control eferente, 275-277
HVM. *Véase* Hipotálamo ventromedial (HVM)

i.p. (intraparietal), inyección, 107, **107**
Ictus. *Véase* Accidente(s) cerebrovascular(es)
Ictus hemorrágico, 559, **559**
Idazoxán, 125, **125**, 134*t*
Identidad sexual, 366
IgA (inmunoglobulina A), 656
IL-4, en la esclerosis múltiple, 584
Ilusión de la mano de goma, 8, 9*f*
Imágenes
BOLD, 159
tensoriales de difusión (ITD), 151, **151**, 151*f*
Imitación. *Véase también* Neuronas espejo
y comunicación de emociones, 416-418, 417*f*
Implantes cocleares, 228, **228**, 228*f*
Impotencia, pruebas, 309
Impulsividad, y adicción, 665
Incompatibilidad Rh, y riesgo de esquizofrenia, 601
Índice
de concordancia, 169
terapéutico, **109**, 109-110
Indios pima, obesidad, 452
Indolaminas, 120*t*
Infecciones de las vías respiratorias altas
y estrés, 655-656, 655*f*
y estrés psicológico, 655-656
Infecciones víricas, exposición prenatal, y esquizofrenia, 599-601
Inferior (término), 73
Información sensitiva, representación cruzada en el encéfalo, 6
Ingesta de comida, 430-442
adictiva, 454
e hipotálamo, 443-449, 444*f*
mecanismos de saciedad, 438-442
mecanismos encefálicos, 442-450
neurotransmisores peptídicos, 458*t*
señales de hambre, 434-437, 437*f*
y sed, 425
y sueño, 445
Ingesta excesiva de comida, como adicción, 454
Inhalación, 107, **107**
Inhibición intericta, 558
Inhibición neuronal, 45-46, 46*f*
frente a conductual, 65
presináptica, 65
primeros indicios, 279
Inhibición presináptica, 65, **65**
Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), 612, 616
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), 612, **612**
efectos, 616
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 612, **612**

www.libros

booksmedicos.org

efectos, 616
Inmunoglobulinas, 654, **654,** 654*f*
Inserción de endoprótesis vasculares, 561-562, 562*f*
Insomnio, 311-312
  en la depresión, 620
  familiar letal, 317, **317,** 318, 568-571
  y destrucción del área preóptica, 327
Instrumento estereotáxico, 141, **141,** 142*f*
Insuficiencia suprarrenal, 428
Insuflación, **107**
Ínsula, y tabaquismo, 676, 677*f*, 677
Insulina, 431, **431,** 458*t*
  administración, 107
  y saciedad, 440
    efectos sobre glucosa y glucógeno, 431*f*
Integración neuronal, 64, **64,** 64*f*
Interferón β, para la esclerosis múltiple, 584
Interleucinas, **654**
Interneuronas, **31,** 31-32
  médula espinal, 277
  excitadoras, **45,** 46*f*
  inhibidoras, 45-46, 46*f*
Intestino delgado, receptores de la saciedad, 439-440
Investigación, 136-171
  en animales, aspectos éticos, 23-26
  método de lesiones (ablación experimental), 138-153, 153*t*
  métodos genéticos, 169-171, 168*t*, 171*t*
  métodos neuroquímicos, 164-168, 168*t*
  objetivos, 12
  profesiones, 26
  registro y estimulación de la actividad neuronal, 153-164, 163*t*-164*t*
Inyección
  i.v. (intravenosa), 106, **106**
  intramuscular (i.m.), 107, **107**
  intraperitoneal (i.p.), 107, **107**
  intravenosa (i.v.), 106, **106**
  subcutánea (s.c.), 107, **107**
Iones, **48,** 48-49
  en el líquido intracelular y extracelular, 49-50, 49*f*
  movimientos a través de la membrana, durante el potencial de acción, 50-53, 51*f*
  calcio
    en la potenciación a largo plazo, **172**
    entrada en las células pilosas, 224, 225*f*
  cloro (Cl^-), 49, 49*f*
  potasio (K^+), 49-50, 49*f*
  sodio (Na^+), 48-50, 49*f*
IPA (surco intraparietal anterior), y percepción espacial, 212
Iproniacida, 612
Ipsilateral, 73, **73**
Iris, 176, 176*f*
IRSN. *Véase* Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)
ISRS. *Véase* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
ITD (imágenes tensoriales de difusión), 151, **151,** 151*f*

James, William, 415
Jet lag, 339-340
Juicios morales, 393-395
  ejemplos, 394*t*
  y corteza prefrontal, 394-395
    y lesiones ventromediales, 394-395, 395*f*

Kanamicina, y lesión de las células pilosas auditivas, 228
Ketamina
  para la depresión, 614-615, 615*f*
  y depresión, 615*f*
  y esquizofrenia, 605
Kisspeptina, **349**
Korsakoff, Sergei, 492
Kuru, 568-571

Laberintos, 240
  de agua de Morris, 502, 503*f*, 506
Laborit, Henri, 596
Lactancia, 376
Lactato, 39
Lameduras, acrodermatitis, 634
Lámina terminal, órgano vascular. *Véase* OVLT (órgano vascular de la lámina terminal)
Laminillas, 178, **178**
Lange, Carl, 415. *Véase también Teoría de* James-Lange
Largo plazo, potenciación. *Véase* Potenciación a largo plazo (PLP)
Lateral, 72*f*, **73,** 73
LCR. *Véase* Líquido cefalorraquídeo (LCR)
L-DOPA, 120, **120,** 120*f*
  captación en la enfermedad de Parkinson, 167, 167*f*
  efectos sobre las sinapsis dopaminérgicas, 134*t*
  en la memoria, 490
  para la enfermedad de Parkinson, 296, 573-574
  y síntomas de esquizofrenia, 596
Lectura
  de palabras completas, 539, **539**
    frente a lectura fonética, 540-541, 541*f*
  en la afasia, 536
  fonética, 539, **539,** 540-541, 541*f*
    frente a lectura de palabras completas, 540-541, 541*f*
  global de palabras, 539, **539,** 540-541, 541*f*
  y audición, 541-542, 542*f*
Lemnisco lateral, 226, **226,** 226*f*
Lengua, anatomía, 257, 258*f*
Lenguaje, 514-536. *Véase también* Habla
  «fácil para la dislexia» 546
  alteraciones, región encefálica implicada, 12
  de signos, 529-531, 531*f*
    incapacidad de comprender, 539
  de signos americano (ASL), 529-531, 531*f*
    y alexia, 538
  en el trastorno autista, 636
  figurativo, comprensión, 526, 526*f*, 530-531
  función, 514
  japonés, lectura fonética frente a lectura de palabras completas, 540-541
Leptina, 350, 441, **441,** 449*f*, 458*t*
  déficit hereditario, 453, 453*f*
  efectos estimuladores, 447
  resistencia, 453
  y señales de saciedad, 440-442, 441*f*, **447,** 448
Lesión
  por contragolpe, 561
  por golpe, 563
  por radiofrecuencia (RF), 139, 139*f*
Lesiones encefálicas
  cirugía estereotáxica, 140-142
  estudios, 138-153
  evaluación de sus efectos conductuales, 138
  excitotóxicas, 139-140, 139*f*
  métodos de estudio, 153*t*
  métodos histológicos, 142-145
  producción, 138-140
  radiofrecuencia, 139, 139*f*
  reversibles, 140
  simuladas, 140
Lesiones excitotóxicas, 139, **139,** 139*f*
Lesiones falsas, 140, **140**
Ley de la tasa, 53, **53,** 53*f*
Ley del todo o nada, 52, **52**
LH. *Véase* Lutropina (LH)
Liberación de histamina, y rascado, 248
Ligando, 55
Linfocitos B, 653, **653,** 654*f*
Linfocitos T, 654, **654,** 654*f*
Lipasa lingual, 257
Lipoprivación, 436, **436**
Liposolubilidad, 108
Líquido cefalorraquídeo (LCR), 74, **74,** 75*f*
  obstrucción al flujo, 77
  producción, circulación y reabsorción, 75-77, 76*f*
Líquido extracelular, 49, **49,** 423, **423**
  iones, 49-50, 49*f*
  volumen relativo, 423*f*
Líquido intersticial, 423, **423**
  regulación de la concentración, 424
Líquido intracelular, 49, **49,** 423, **423,** 424
  iones, 49-50, 49*f*
  pérdida, 424
  volumen relativo, 423*f*
Líquido intravascular (plasma sanguíneo), 423, **423**
  regulación de su volumen, 423, 427
  volumen relativo, 423*f*
Líquidos del organismo, 422, 423*f*
  extracelular, 49, 423
  intersticial, 423, 424-427
  intracelular, 49, 423, 424
    iones, 49*f*
    pérdida, 424
  intravascular (plasma sanguíneo), 423
  iones, 49-50, 49*f*
  regulación del volumen, 423-424, 427
Lisosomas, 38, **38**
Litio, 612, 615
L-NAME, 133, 134*t*
Lobectomía bilateral medial temporal, 492-493
Lobulectomía bilateral temporal medial, 492
Lóbulo floculonodular, 297, **297,** 298*f*
Lóbulo frontal, **86,** 86-87, 87*f*

booksmedicos.org

en pacientes obsesivo-compulsivos, 632
lesiones, y déficit de lenguaje, 517
Lóbulo occipital, **86,** 86-87, 87*f*
impacto de las crisis epilépticas, 558
Lóbulo parietal, **86,** 86-87, 87*f*
funciones, 252, 284
impacto de las crisis epilépticas, 558
Lóbulo temporal, **86,** 86-87, 87*f*
impacto de las crisis epilépticas, 557
lesiones, y amnesia anterógrada, 491
medial, y memoria espacial, 501
Lobulotomía, 627
prefrontal, 627
Localización espacial, percepción de
y corteza de asociación visual, 211-213
y sistema auditivo, 231-234
Locus cerúleo o *coeruleus* (LC), 124, **124,** 124*f,* **324**
y efectos de abstinencia, 672
y respuesta emocional, 386*f*
y sueño REM, 324, 324*f*
Lordosis, 354, **354,** 371
LSD (dietilamida del ácido lisérgico), 126, **126,** 134*t,* 671
Lugar de unión, 55, **55**
Lugares de acción, fármacos/drogas, 106, **106,** 112-116, 115*f*
afinidad, 110
múltiples, 111
Luminosidad, 175, **175**
Lutropina (LH), 349, **349,** 351*t*
y ciclo menstrual, 352
Luz, 174-175
como sincronizador, 333, 338, 339-340
dimensiones perceptivas, 174-175
en el trastorno afectivo estacional, 622-623, 622*f*
espectro electromagnético, 174*f*

MA (mercaptoacetato), 436
Machos/hombres
agresión, 396-397
conducta sexual
control hormonal, 353-354, 360-361
control neuronal, 369-374
desarrollo sexual prenatal, 346-348
genéticos, fracaso de la androgenización, 362-363
órganos sexuales externos, 348, 348*f*
órganos sexuales internos, 346*f*
Macroelectrodos, **155**
registro de la actividad neuronal, 154-156
Maduración sexual, 348-350, 349*f*
MAFP, 131, **131,** 134*t*
Magnetoencefalografía, 156, **156**
Mamíferos, evolución, 18-23, 20*f*
Manía, 570. *Véase también* Trastorno bipolar
tasa metabólica de la CCA subcallosa, 617-618, 618*f*
tratamiento, 615
Mantenimiento con metadona, 685
MAO. *Véase* Monoamino-oxidasa (MAO)
Marcadores, 170
genéticos, 170
Mareo cinético, 242
Marihuana, 131, 680-682
estimulación del apetito, 456
y esquizofrenia, 682
Mariposas, manchas como ojos, 16, 17*f*
Martillo, 220, **220,** 221*f,* 223*f*
Masa intermedia, 76*f,* 77, 89*f,* 90*f*
Masculinización conductual, 355
MCH. *Véase* Hormona concentradora de la melanina (MCH)
MDMA (metilenedioximetanfetamina), 126, **126,** 134*t*
Mecanismo(s)
correctivo, 422, **422**
reguladores, ejemplos, 422*f*
Mecanorreceptores, en la piel, 244, **244,** 245*t*
Medial, 72*f,* 73, **73**
Médula espinal, **95,** 95-97, 96*f*
y control de las respuestas sexuales, 369
Médula suprarrenal, 100, **100**
Melanopsina
en el trastorno afectivo estacional, 622
en la retina, 335*f*
Melatonina, 339, **339**
en el *jet lag* y los trabajos a turnos, 339
y ciclos del sueño, 622, 622*f*
Membrana, **34**
basilar, 221, **221,** 222*f*
codificación de la frecuencia, 229
codificación del lugar, 227-229
codificación del tono, 227*f*
y corteza auditiva primaria, 226
canales iónicos, 50-51, 51*f*
del tímpano, 220, **220,** 221*f*
neuronal, 34-35, 35*f*
permeabilidad, y potencial de acción, 52*f*
postsináptica, **56,** 56-57, 56*f*
presináptica, 55, **55,** 56*f*
fusión de las vesículas sinápticas, 59-60, 60*f*
tectoria, 221, **221,** 222*f*
transportadores de sodio-potasio, 50, 50*f*
Memoria/recuerdos, 465
a corto plazo, 481, **482,** 483, 492-493
conversión en memoria a largo plazo, 493-494, 493*f*
perceptiva, 481-483
visual, 481-483
a largo plazo, conversión de la memoria a corto plazo, 492-493, 493*f*
consolidación, 492-493, 506-507
declarativa, 494, **495,** 495-496
formación, 497-499
frente a aprendizaje relacional, 495
hipocampo y, 497-499
dopamina, 490
efectos de la marihuana, 681
efectos del alcohol, 679
episódica, 485, 499, 500
frente a memoria semántica, 499-501
espacial, 501-502
estructuras encefálicas, 90
formación, y sueño REM, 319-321
motora, en el área de Broca, 516
no declarativa, 495, **495**
y sueño REM, 320
operativa
en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, 643
y efecto de la COMT, 644, 644*f*
reconsolidación, 507-509, 508*f*
semántica
frente a memoria episódica, 499-501
y enfermedad de Alzheimer, 578
y estrés, 647
y priones, 569
Meninges, 74, **74,** 75*f*
capas, 74, 75*f*
Meningioma, 554*t,* 555, **555,** 555*f*
Meningitis, 588, **588**
Mentol, 247
Mercaptoacetato (MA), 436
Mes de nacimiento
y depresión, 612
y esquizofrenia, 599-601, 600*f,* 611
Mesencéfalo, 79, 80*f,* 80*t,* **92,** 92-95, 94*f*
Metabolismo, 430-434
efecto de la leptina, 441
eficiencia, diferencias, **452**
fase de absorción, 432-433, 433*f*
fase de ayuno, 432, 433*f*
neurotransmisores peptídicos implicados, 458*t*
Metáforas, comprensión, 526, 526*f*
Metanfetamina, 673-674
y transportadores de dopamina, 673, 674*f*
Metástasis, 553, **553**
Metencéfalo, 79, 80*f,* 80*t,* 95
Metilfenidato, 123, **123,** 134*t,* 643-644
para la narcolepsia, 313
y síntomas de esquizofrenia, 596
Método(s)
de investigación genéticos, 169-171
de marcado transneuronal, 149-150
de marcaje anterógrado, 146, **146,** 146*f,* 148*f,* 149*f*
de marcaje retrógrado, **148,** 148-149, 148*f*
histológicos, 142-143
inmunocitoquímicos, 144, 147, **147**
para localizar neurotransmisores, 164-165, 165*f*
para localizar receptores, 165-166
Mezcla
de colores, 184
de pigmentos, 184, 185*f*
Microdiálisis, **166,** 166-167, 167*f,* 487
Microelectrodos, 46, **46,** 47*f,* 154, **154**
registro de actividad neuronal, 154, 154*f*
Microglia 42, **42**
Micrómetro (μm), 40
Microscopia
de barrido confocal con láser, **144,** 144, 145*f*
electrónica, 143, 144*f*
Microscopio
electrónico de barrido, 144, **144**
electrónico de transmisión, 144, **144**
Micrótomo, 142, **142,** 143*f*
Microtúbulos, 38, **38,** 39*f*
Miedo, 385-389
y amígdala, 385-386
Mielencéfalo, 79, 80*f,* 80*t,* 95
Miembro fantasma, 252, **252**
Milner, Peter, 487
Miofibrilla, 272, **272**
Miosina, 272, **272**
Mirada, percepción de la dirección, 407-408, 408*f*

booksmedicos.org

Mitocondrias, 37, **37**
durante el accidente cerebrovascular, 560
MK-801, 608
Moclobemida, 124, **124**
efecto sobre las sinapsis noradrenérgicas, 134*t*
Modelo (científico), 13, **13**
Modelo de reinstauración, y ansia, 666, 667*f*
Mojar la cama (enuresis nocturna), 314
Monismo, 3, **3**
Monoaminas, **120**, 120-127. *Véanse también* Adrenalina; Dopamina (DA); Noradrenalina (NAd); Serotonina (5-HT)
Monoamino-oxidasa (MAO), 123, **123**
en terminales nerviosas dopaminérgicas, 123*f*
Morderse las uñas, 634
Morfina
frente a ácido acetilsalicílico, 109
frente a heroína, 662
Motivación, estructuras encefálicas, 90
Motoneurona gamma, 271*f*, 272, **272**
Movimiento(s)
alcance y agarre, 290-291
áreas encefálicas, 91
cerebeloso, 297-300, 298*f*, 299*f*
coordinados de las extremidades, 279-280
corteza de asociación motora, 283-288
corteza parietal posterior, 290-291
corteza premotora, 287-288
de búsqueda, de los ojos, 176, **176**
de convergencia, de los ojos, 175, **175**
iniciación y comprensión, 288-290
neuronas espejo, 288-290
oculares rápidos. *Véase* Sueño REM
percepción, 208-211
reflexivo, 275-278
sacádicos, de los ojos, 175, **175**
terapia inducida por restricciones, 562, 563*f*
y anatomía de los músculos, 271-272, 271*f*
y contracción muscular, 272, 273*f*
y corteza motora, 279-283, 280*f*, 285*f*
y formación reticular, 301
y ganglios basales, 292-297
y reflejos, 275-278, 276*f*, 278*f*
y sistemas motores, 91, 269-303
zona motora complementaria, 284-287
α-MSH (hormona α-melanocito-estimulante), 448, **448**, 458*t*
Mujeres. *Véase* Hembras/mujeres
Müller, Johannes, 13, 13*f*
Murciélagos vampiro, 560
Muscarina, 119, 134*t*
Muscimol, 128, **128-129**, 134*t*, 140
Músculo
de Duchenne, **410**
estriado, 272, **272**. *Véase también* Músculos esqueléticos
liso, 100
Músculos, 270-274
antigravitatorios, 271
contracción, 272, 273*f*
esqueléticos, **270**, 270-274, 271*f*
anatomía, 271-272, 271*f*
extraoculares, 175, 175*f*
faciales, retroalimentación, 402-403
parálisis, durante el sueño REM, 308, 331
respuestas, 274*f*
retroalimentación sensitiva, 272-274
Música, percepción, 236-238
Mutación
con ganancia tóxica de función, 571, **571**
con pérdida de la función, 572, **572**
Mutaciones, 17, **17**
dirigidas, 170, **170**
en la enfermedad de Huntington, 576
ganancia tóxica de función, 571
pérdida de función, 572

NAC. *Véase* Núcleo *accumbens* (NAC)
NAd. *Véase* Noradrenalina (NAd)
Naloxona, 130, **130**, 134*t*, 671, **671**, 680, 686
para el alcoholismo, 688
Naltrexona, 680
para el alcoholismo, 688, 688*f*
Narcolepsia, **312**, 312-314
y sueño de ondas lentas, 328
y sueño REM, 331
Neandertales, 20
Negligencia unilateral, **7**, 7-8, 8*f*
Neocorteza, 89, **89**
Neoestriado, 121, 186, 186*f*
Neomicina, y daño a las células pilosas auditivas, 228
Neostigmina, 119, **119**, 134*t*
Neotenia, 22, **22**
en la evolución del cráneo humano, 23*f*
Nervio
auditivo, 99*f*, 226*f*
coclear, **224**, 224-226
y percepción de sonidos complejos, 234
y percepción del volumen sonoro, 229-230
espinal o accesorio, 99*f*
facial, 99*f*
glosofaríngeo, 99*f*, 260
hipogloso, 99*f*
motor ocular común, 99*f*
motor ocular externo, 99*f*
olfatorio, 99*f*
óptico, 99*f*, 176*f*
trigémino, 99*f*, 248
troclear, 99*f*
vago, 99, **99**, 99*f*, 260
núcleo motor dorsal, y respuesta emocional, 386*f*
vestibular, 240*f*
Nervios, 33, 34*f*
doctrina de las energías específicas, 13
espinales, 75*f*, 98, **98**
velocidad de conducción a través, 14-15
y transmisión del mensaje, 13-14
interpretación, 13-14
Neuroimona, 554*t*
Neurociencia
cognitiva, 26
de la conducta, 10-15, 26
perspectiva histórica, 11-15
profesiones, 26
Neurocientíficos de la conducta, 26, **26**
Neuroeje, 72, **72**
Neurogénesis, 84, **84**
efectos del aprendizaje, 83
en adultos, 509-510, 509*f*
en la depresión, 618-619, 620*f*
hipocámpica, en la consolidación de la memoria, 509-510
y ejercicio, 619, 620*f*
Neuroglia, 38-39
desarrollo, 81
Neuroimagen funcional, 158, **158**
de la expresión emocional del desagrado, 409
y humor, 412
y reconocimiento de caras, 204, 205, 405*f*, 406, 407*f*
Neurología, 26
Neuromagnetómetros, 156
Neuromoduladores, 66, **66**, 116-119
localización, 165-166
medición, 166-167
nucleósido, 132
Neuronas, 32-38
anticolinérgicas, en la enfermedad de Alzheimer, 580
audiovisuales, 288, 409
bipolares, 33, **33**, 33*f*
CART, **448**, 448-449, 458*t*
conexiones, 449*f*
en el núcleo arqueado, 448
células de soporte, 38-43
colinérgicas, 117, 118*f*
fármacos que las afectan, 118-119
y *arousal*, 323
y sueño REM, 329, 330*f*
comunicación. *Véase* Comunicación neuronal
con neuropéptido Y
conexiones, 447*f*
receptores de leptina, 449*f*
con orexina
conexiones, 445*f*
inhibición, y CART, 448
localización, 445*f*
concentradoras de la melanina
conexiones, 445*f*
inhibición, y CART, 448
localización, 445*f*
de transcripción regulada por cocaína y anfetamina. *Véase* Neuronas CART
dopaminérgicas, 120-121, 121*f*
en el refuerzo, 487-489
en la enfermedad de Parkinson, 571, 571*f*, 572
estimulación, 573-575, 574*f*
fármacos que las afectan, 122-123
hiperactividad, en la esquizofrenia, 123, 596
pérdida, efecto sobre la función encefálica, 573
procedentes de células madre, 573
sistema mesocortical, 121, 121*f*
sistema mesolímbico, 121, 673
y esquizofrenia, 123
efecto del accidente cerebrovascular, 560
espejo, **288**, 288-290
en el trastorno autista, 639-640

booksmedicos.org

y lenguaje, 522, 522*f*
y reconocimiento de la expresión emocional, 409
estructura básica, 32-34, 33*f*
estructura interna, 34-38, 35*f*
histaminérgicas, 325
interneuronas, **31,** 31-32
microfotografía electrónica de barrido, 144*f*
migración, 82*f*
motoras, 31, **31**
alfa, 271, **271**, 271*f*
gamma, 271*f*, 272, 275-277
y polio, 587
multipolares, 33, **33,** 33*f*
estructuras internas, 35*f*
noradrenérgicas, 124-125, 124*f*
compuestos que las afectan, 134*t*
y *arousal*, 324, 324*f*
y sueño REM, 154, 324, 324*f*
orexigénicas
función en el sueño, 327-329, 328*f*
y *arousal*, 326*f*
piramidales
espigas dendríticas, 472, 473*f*
y campos receptivos espaciales, 503-504
posganglionares, 100, **100**
preganglionares, 100, **100**
propiedades regeneradoras, 42
sensitivas, 31, **31**
serotoninérgicas, 125, 126*f*
compuestos que las afectan, 125-126
funciones, 324-325
y *arousal*, 333, 325*f*
y sueño REM, 154, 325, 325*f*
unipolares, 33, **33,** 33*f*
y cuerpos de inclusión, **577**
Neuropéptido Y (NPY), **445,** 445-446, 447, 458*t*
efectos múltiples, 446
función en la anorexia, 460
Neuropéptidos implicados en la ingesta de comida, 458*t*
Neuropsicología experimental, 26
Neurotransmisores, 34, **34.** *Véanse también Neurotransmisores específicos*
aminoácidos, 127-129
autorreceptores, 65
compuestos que los afectan, 113*f*, 118-119
en el encéfalo, 116-129
localización, 165-166, 165*f*
medición, 166-167
en la adicción, 684
gases solubles, 132
hipersensibilidad, 598
liberación, 57-59, 58*f*
regulación, 64, 64*f*
lípidos, 131-132
localización, 165-166, 165*f*
medición, 166-167
péptidos, 130-131
implicados en la ingesta de comida, 458*t*
recaptación, 62, 63*f*
compuestos que la afectan, 113*f*, 116
NGL. *Véase* Núcleo geniculado lateral (NGL)
Nicotina, 134*t*, 674-677
adicción, tratamiento, 687-688, 688*f*
Nido de cría, 376, 376*f*
Nissl, Franz, 143
Nistagmo, 240
Nitroglicerina, administración, 107
Nivel de educación, y enfermedad de Alzheimer, 581
NLET (núcleo del lecho de la estría terminal), 365, 365*f*
NMDA, efecto sobre los receptores de glutamato, 134*t*
NO (óxido nítrico), 132, **132**
Nociceptores, 247
Nódulo de Ranvier, 40, **40,** 41*f*
Noradrenalina (NAd), 117, **123,** 123-125
biosíntesis, 120, 120*f*
como hormona del estrés, 646
secreción, 102
y *arousal*, 324
y sueño REM, 324
Norepinefrina. *Véase* Noradrenalina (NAd)
Normas sociales, violación, y humor, 412, 412*f*
nPGi. *Véase* Núcleo paragigantocelular (nPGi)
nPGi. *Véase* Núcleo paragigantocelular (nPGi)
NPMn. *Véase* Núcleo preóptico mediano (NPMn)
NPV. *Véase* Núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo
NPY. *Véase* Neuropéptido Y (NPY)
NSD (Núcleo sexualmente dimorfo), 369, **369**
NSQ. *Véase* Núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo
Núcleo (acúmulo de neuronas), 90, **90**. *Véanse también Núcleos específicos*
cerebelosos, 297-298, 298*f*
de la amígdala, 386*f*
hipotalámicos, 92*f*
talámicos, 91, 293, 294*f*
Núcleo (celular), **35**
preóptico mediano, 327
sublateral dorsal, en el sueño REM, 330
de las neuronas, 35, 35*f*
Núcleo *accumbens* (NAC), 121, **487,** 487-488, 488*f*
en el refuerzo, 490
en la drogadicción, 663-664
en la esquizofrenia, 596
estimulación eléctrica del. *Véase también Estimulación cerebral profunda (ECP); Estimulación eléctrica cerebral*
liberación de dopamina
y cocaína/anfetamina, 673, 673*f*
y nicotina, 674-676, 675*f*
y opiáceos, 671
y THC, 680, 681*f*
receptores de nicotina, 674-675
y conducta maternal, 377-379, 380*f*
y refuerzo, 487-490
Núcleo arqueado del hipotálamo, 444*f*, 446
neuronas CART, 448-449
neuronas NPY, 445-446, 447
Núcleo basal
de la amígdala, **385**
y respuesta emocional, 386*f*
Núcleo caudado, 90, 91*f*, 292, 293, **293,** 294*f*, 486, 486*f*
conexiones principales, 574*f*
degeneración, 295-296
en el trastorno autista, 640, 640*f*, 644
en el trastorno obsesivo-compulsivo, 633
en la drogadicción, 663
lesiones, y déficit del lenguaje, 516
Núcleo central de la amígdala, **385,** 385-386
regiones encefálicas que reciben aferencias, 386*f*
y respuesta emocional condicionada, 387-388
Núcleo coclear, **226,** 226*f*
Núcleo de la vía solitaria, 260, **260**
y señales de hambre, 443, 443*f*
Núcleo del lecho de la estría terminal (NLET), 365, 365*f*
Núcleo del rafe magno, 253, **253**
Núcleo dentado, 299, **299,** 299*f*
Núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH), 336
Núcleo fastigial, 297, **297,** 298*f*
Núcleo geniculado. *Véanse Núcleo geniculado lateral; Núcleo geniculado medial*
Núcleo geniculado lateral (NGL), 91, **91,** 179, 180, 180*f*
dorsal, 179, 180*f*, 199*f*
sistema coniocelular, 180, 180*f*, 198-199, 199*t*
sistema magnocelular, 179, 180*f*, 198-199
sistema parvocelular, 179, 180*f*, 199*t*
Núcleo geniculado lateral dorsal, 179, **179,** 180*f*, 199*f*
Núcleo geniculado medial, 91, **91**
en la vía auditiva, 226, 226*f*
Núcleo interpeduncular, y nicotina, 677
Núcleo lateral de la amígdala, 385, **385**
y respuesta emocional condicionada, 484, 484*f*
Núcleo medial de la amígdala, **357.** *Véase también* Amígdala
y conducta maternal, 378, 380*f*
y conducta sexual femenina, 373*f*
y conducta sexual masculina, 357, 370, 371*f*
Núcleo parabraquial y respuesta emocional, 386*f*
Núcleo paragigantocelular (nPGi), 370, **370**
y conducta sexual masculina, 371, 371*f*
Núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, 444*f*, 446
y respuesta emocional, 386*f*
y ritmos estacionales del sueño, 339
y secreción de glucocorticoides, 646
Núcleo pontino, 299, **299**
Núcleo preóptico mediano (NPMn), 327, 365, 425*f*, 429, **429**
lesiones, efectos sobre la bebida, **429**
Núcleo reticular de la protuberancia caudal, y respuesta emocional, 386*f*
Núcleo reticular tegmental pontino, 298*f*
Núcleo rojo, 94, **94,** 94*f*, 299*f*
Núcleo sexualmente dimorfo (NSD), 369, **369**
Núcleo sublaterodorsal (SLD), en el sueño REM, 330, **330**

booksmedicos.org

Núcleo subtalámico
conexiones principales, 574*f*
en la enfermedad de Parkinson, 575
en la estimulación cerebral profunda, 575-576
Núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, 334, **335**, **335***f*
ciclos de actividad de sus neuronas, 336-338, 337*f*
conexiones sinápticas con la retina, 335
reloj biológico, características, 336-338
ritmos circadianos, 334-336, 336*f*, 337*f*
y dimorfismo sexual, 365
y ritmos estacionales, 338-339
Núcleo tegmental lateral dorsal, y respuesta emocional, 386*f*
Núcleo tuberomamilar, 126
del hipotálamo, 325, **325**
Núcleo uncinado, 365
Núcleo ventral anterior del tálamo, 293, **293**, 294*f*
Núcleo ventrolateral, del tálamo, 91, **91**, 293, **293**, 294*f*
Núcleo ventromedial del hipotálamo, **371**
función en la conducta sexual femenina, 371-373
Nucléolo, 35, **35**
Núcleos basales, **90**, 90, 91*f*, 292-297
anatomía y función, 292-295, 294*f*, 485-487, 486*f*
conexiones, 574*f*
enfermedades, 295-297
lesiones, y déficit del lenguaje, 516
vía directa, 294-295
vía indirecta, 294-295
y condicionamiento instrumental, 485-487
y drogadicción, 663
y enfermedad de Huntington, 576-578
y reconocimiento emocional, 408
y vía directa, 634
y vía indirecta, 634
Núcleos cerebelosos profundos, 95, **95**
Núcleos del rafe, 125, 126*f*, **324,** 324-325
neuronas serotoninérgicas, 324-325
y sueño REM, 325*f*
Núcleos interpuestos, 297, **297**, 298*f*
Núcleos motores faciales del trigémino, y respuesta emocional, 386*f*
Nucleósidos, 132

Obesidad, 450-457
e ingesta adictiva de comida, 454
en los indios pima, 452
posibles causas, 451-453
prevalencia, 451, 451*f*
tratamientos, 453-457
Obsesiones, **631,** 631-632
Odorizantes, 262
Oftalmoscopio, 14
Oído
anatomía, 220-222, 221*f*
interno, 221
laberintos, 240, 240*f*
medio, 220
Ojo
anatomía, 175-178, 176*f*
conexiones con el encéfalo, 179-181, 181*f*
durante el sueño REM, 309
en el reconocimiento de emociones, 407, 407*f*
movimientos, 175-177
y sistema vestibular, 240-241
Olds, James, 487
Olfato, 262-267
anatomía del aparato olfativo, 262-264
codificación, 265, 266*f*
estímulos, 262
transducción de la información olfativa, 264
y cerebro escindido, 6, 7*f*
y conducta de seguimiento de aromas, 262, 263*f*
y conducta maternal en las ratas, 378, 379*f*
y conducta sexual, 355-359
Oligodendrocitos, 40, **40,** 41*f*
Oligonucleótidos antisentido, **170**, **170**, 174
Olores
como feromonas, 355-359, 365
percepción, 264-267, 265*f*
Ondas sonoras, 220, 220*f*
análisis, 229-230, 230*f*
respuestas, 222, 223*f*
tiempos de llegada, 231-232
localización mediante, 231-233
Onicofagia, 634
Operación del cerebro escindido, 5, **5,** 6*f*
Opiáceos, 130, 134*t*, 671-672
adición, tratamiento, 685-687
efectos de absinencia, 672
efectos de bases neuronales, 671
efectos reforzadores, 671
liposolubilidad, 108
Opioides endógenos, 130, **130**
analgesia producida, circuitos neuronales responsables, 253, 253*f*
y alcohol, 688-689
y refuerzo, 671, 688-689
Opsina, 178, **178**
Órbitas, 175
Orexígenos, 444
y apetito, 456-457
Orexina, 313, **313,** 326, **444**, 444-445, 458*t*
en el tabaquismo, 677
en la adicción, 664-665, 677
y *arousal*, 326
Organización somatotópica, 279, **279**
Órgano de Corti, 221, **221**, 222*f*
microfotografía electrónica de barrido, 224*f*
Órgano subtrigonal (OST), **425***f*, **426**, **427**, **428**-**429**
Órgano tendinoso de Golgi, **273,** 273-274
y reflejo inhibidor, 277-278, 278*f*
Organo vascular de la lámina terminal. *Véase* OVLT (órgano vascular de la lámina terminal)
Órgano vomeronasal, 264, **356**, 356-359, 357*f*
en las personas, 358-359
y agresión entre machos, 397
Organofosfatos, efectos sobre el sueño, 164
Organos periventriculares, 425, 425*f*
Organos sexuales
desarrollo, 345-348
externos, 348, 348*f*
internos, 346-348, 346*f*
control hormonal, 349*f*
Orientación sexual, 361-368
y andrógenos prenatales, 362-363
y encéfalo, 364-366
y herencia, 366-367
Orlistat, para perder peso, 456
Oro fluorado, 148, **148,** 148*f*
Osciloscopio, 47
Osmorreceptores, 425, **425**
acción hipotética, 426, 426*f*
Osmosis, 425
OST (órgano subtrigonal), 426-427, **427,** 425*f*, 428-429
Osteoporosis, en anoréxicas, 459
Otolitos, 241, 241*f*
Ovarios, 346*f*
Ovillos neurofibrilares, **579,** 579-580, 579*f*
OVLT (órgano vascular de la lámina terminal), 425-427, **427,** 425*f*, 429
osmorreceptores, 425-427
Ovulación, 352
Óxido nítrico (NO), 132, **132**
Óxido nítrico-sintasa, 133, **133,** 476, **476**
Oxitocina, 92, 351*t*, 354, **354**
en los vínculos de pareja, 373
y autismo, 639
y conducta paternal, 379
y conducta sexual masculina, 353

Pabellón auricular, 220, 221*f*
localización de sonidos por medio, 232-239
Palabras
contenido, 515, **515**
funcional, 515, **515**
irregulares, y dislexias del desarrollo, 546
significado, 524-526
Pálido, 90, 292, 293, **293**, 294*f*
división interna, 573
cirugía estereotáxica, 573-576
Palidotomías, 574
Papila(s)
circunvaladas, 258
foliadas, 258
fungiformes, 258
gustativas, 258, 258*f*
lengua, 257, 258*f*
óptica, 177, **177**
Paracetamol, 132
Parálisis
del sueño, **312,** 312-313
facial emocional, 410, **410,** 411*f*
facial intencional, 410, **410,** 411*f*
Pares craneales, 75*f*, 99, **99,** 99*f*
Parkinson, enfermedad, 121, **121,** 295-296, 571-576
causas, 90, 295-296, 572-573
cuerpos de Lewy, 571, 571*f*
fisiopatología, 571, 573, 571*f*, 572*f*
gen *parkin*, 572, 572*f*
imágenes de TEP, 167*f*
neuronas dopaminérgicas, 571
síntomas, 91, 295, 571-572
terapia génica, 576, 576*f*
transportadores de dopamina, 674, 674*f*
tratamiento, 121, 296, 572-576
Parto, 376, **376**

booksmedicos.org

Pavlov, Ivan, 387
p-clorofenilalanina (PCPA), 125, **125**
  efectos sobre las sinapsis serotoninérgicas, 134*t*
PCP (fenciclidina), 128, **128,** 671
  abuso, relación con síntomas negativos, 605-606
  lugar de acción, 605-606
  y síntomas de esquizofrenia, 605-606
PCPA. *Véase p*-clorofenilalanina (PCPA)
PDI. («punta de la lengua»), fenómeno, 519
Pedúnculos cerebelosos, 95, **95,** 94*f*
Penetración, 353, 354
PEPS poblacionales, 470, **470**
Péptido YY_{3-36} (PYY), 439, **439,** 458*t*
  efectos sobre el hambre, 440*f*
  efectos sobre el hipotálamo, 449, 449*f*
  efectos sobre la corteza orbitofrontal, 449, 449*f*
Péptidos, 66, **66**
  implicados en la ingesta de comida, 458*t*
  localización en el encéfalo, 165, 165*f*
  neurotransmisores, 130-131
  periféricos, implicados en la ingesta de comida, 458*t*
Percepción
  áreas encefálicas responsables, 88
  de la profundidad, 83, 193
  espacial, y aprendizaje, 502-503, 503*f*
  función básica, 10-11
Perfusión, 142, **142**
Periodo refractario, 353, **353**
  control hormonal, 354
Perros, acrodermatitis por lametones, 634
Persecución, delirios, 593
Pesadillas, 310
Peso. *Véase* Peso corporal
Peso corporal
  pérdida
    actividad y restricción de comida, 460, 460*f*
    tratamiento, 453-457
  regulación, 441
PHA-L, 147, **147,** 148
  en el marcado de axones eferentes, 147, 147*f*
Piamadre, 74, **74,** 75*f,* 98*f*
Picor, 248
Picrotoxina, 129
Piel
  anatomía, 244, 244*f*
  con vello, 244, 244*f*
    percepción del tacto, 246
  lampiña, 244, **244,** 244*f*
    mecanorreceptores, 245*t*
    percepción del tacto, 246
  mecanorreceptores, 244, 245*t*
Pilocrección, 100
Piloro, 435
Pimcaloma, 554*t*
PKM-zeta
  en el refuerzo, 490
  en la memoria, 490
  en la potenciación a largo plazo, 476-477, 477*f,* 484
Placa(s)
  amiloideas, 578, **578,** 579*f*
  ateroesclerótica, 559*f,* 561*f*
  cribiforme, 263, 265*f*
  de inserción, 223, **223,** 224*f*
  esclerúticas, 584
  terminal motora, 272, **272**
Placebo, 111, **111**
  efectos, 253-254, 253*f,* 254*f*
Plano sagital medio, 72, **73**
Plantas, evolución, 18
Plasma sanguíneo. *Véase* Líquido intravascular
Plasminógeno, 560
Plasticidad sináptica
  mecanismos de, 473-478, 475*f*
  y aprendizaje, 469-479
Plexos coroideos, 76*f,* 77, **77,** 77*f*
PLP. *Véase* Potenciación a largo plazo (PLP)
Polígrafo, 155, 156*f*
Polio (poliomielitis anterior aguda), 587
Poliomielitis anterior aguda (polio), 587, **587**
Polvo de ángel. *Véase* PCP (fenciclidina)
Poro de fusión, 58*f*
Posterior, 72, **72,** 72*f*
Postimagen negativa, 188, **188,** 188*f*
Postura, control
  reflejo, 275, 276*f*
  y formación reticular, 301
Potenciación a largo plazo (PLP), **470,** 470-471, 471*f*
  asociativa, 470, **470,** 471, 471*f,* 474*f*
  bases químicas, 477
  cambios postsinápticos, 474, 475*f*
  cambios presinápticos, 475
  CaM-KII, 474
  de larga duración (PLP-LD), 475-478, 477*f*
  efectos de la dopamina, 490
  efectos del alcohol, 678
  frente a depresión a largo plazo, 471, 478-479
  función de la sumación, 471, 472*f*
  inducción, 469-471, 471*f*
  inicial (PLP-I), 476-478, 477*f*
  PKM-zeta, 476-478, 477*f*
  química, 477*f*
  receptores de NMDA, 472, 473, 473*f*
  tipos, 476-478
  y condicionamiento clásico, 484
  y receptores de AMPA, 473-474, 475*f*
Potencial de acción, 33, **48,** 48*f,* 50
  conducción, 52-54, 53*f*
  en la contracción muscular, 272, 273*f*
  en las dendritas, 472
  ley de la tasa, 53, 53*f*
  ley del todo o nada, 52
  movimiento de iones, 51-52, 52*f*
  producción, 50
Potencial de la placa motora, 272, **272**
Potencial de membrana, 46, **46.** *Véanse también* Potencial de acción; Potencial de reposo
  fuerzas responsables, 48-50
Potencial de reposo, 47, **47**
Potencial postsináptico excitador (PPSE), 61, **61,** 64*f*
  población, 470, 471*f*
Potencial postsináptico inhibidor (PPSI), 61, **61,** 64*f*
Potenciales de receptores, 174, **174**
Potenciales eléctricos. *Véanse también Potenciales específicos*
  medición, 46-48
  registro, 153-157
Potenciales postsinápticos, 55, **55,** 61-65, 64*f*
  efectos, 64
  excitadores, 61, 64*f*
  inhibidores, 61-62, 64*f*
PPA (proteína precursora de la β-amilácea), **579,** 579-582, 579*f*
PPSE. *Véase* Potencial postsináptico excitador (PPSE)
PPSI (potencial postsináptico inhibidor), 61, **61,** 64*f*
Preferencia por los juguetes
  en niñas con HSC, 362
  típicos de sexo, 363*f*
Prensión, 290-291
Presenilina, **580,** 580-581
Presión
  electrostática, 48, **48**
  sensibilidad, 244-246
Primates, evolución, 18-23, 20*f*
Principio de Hebb, 467, **467,** 471
Priones, 569, **569,** 582
  y memoria, 569
Privación de sueño, 311, 316-318
  de ondas lentas, para la depresión, 620-621, 621*f*
  en la depresión, 619-622, 620*f,* 621*f*
  estudios con animales, 318
  estudios en personas, 317-318
  intermitente, 621-622
  parcial, 621-622
  REM, 318-319, 620, 620*f*
    en la depresión, 620-621, 621-622, 621*f*
  total, 621, 621*f,* 622*f*
Procedimiento de reducción de triptófano, 616, **616**
Proceptividad, 355
Procesamiento sensorial, visual y auditivo, 234-236, 235*f*
Proceso de «besar y salir corriendo», 59, 60*f*
Procineticina 2, 336
Producción de leche, 376
Profesiones, en neurociencia de la conducta, 26
Progestágenos, efectos, 351*t*
Progesterona, 351*t,* 353, **353**
  y conducta maternal, 377, 378*f*
  y conducta sexual femenina, 355, 371-373
Prolactina, 92, 351*t,* **377**
  y conducta maternal, 377, 378*f*
  y conducta paternal, 379
Promotor de la serotonina, en la depresión, 616-617
Propiocepción, 243, **243**
Prosencéfalo, **84,** 84-92
Prosodia, 515, **531,** 531-532, 532*f*
Prosopagnosia, **202,** 202-203
  agnosia visual de objetos, 202, 203*f*
  congénita, 202
  y fonoagnosia, 532
Próstata, 346*f*

booksmedicos.org

Protanopía, 186, **186**
Proteína(s)
de adhesión neural, 365, **365**
de la membrana neuronal, 35-36
del citoesqueleto, 38
enzimas, 35-36
Fos, 157, 158*f*
fotosensibles, 161-162, 161*f*
G, 60, **60**
en la transducción del gusto, 259, 260*f*
en la transducción olfativa, 264
per, 338
precursora de la β-amilácea (PPA), **579**, 579-581, 579*f*
relacionada con el gen *agouti* (AGRP), 446, **446**, 458*t*
síntesis, 35-36, 36*f*
y potenciación a largo plazo, 476
tau, 579, **579**, 581
Proteosomas, 572, **572**
Protuberancia, 94*f*, 95, **95**
Prurito, 248
colestásico, 248
Psicobiología, 26
Psicofarmacología, 104-135, **105**. *Véase también* Fármacos
Psicología fisiológica, 26. *Véase también* Neurociencia de la conducta
objetivos de la investigación, 12
sobre la cuestión mente-cuerpo, 3
Psiconeuroinmunología, **653**, 653-656
Psicosis. *Véase también* Esquizofrenia
corticoidea, 647
y marihuana, 681
Pubertad, 348-350
debut de la esquizofrenia, 608
Puentes cruzados de miosina, 272, 273*f*
Punto ciego, 177
prueba, 177*f*
Pupila, 176, 176*f*
Putamen, 90, 293, **293**, 294*f*, 486, 486*f*
conexiones principales, 574*f*
degeneración, 295-296
en el trastorno autista, 644
en la drogadicción, 663
en la enfermedad de Huntington, 576
PYY. *Véase* Péptido YY3-36 (PYY)

Quiasma óptico, 91, **91**, 92*f*, 180, **180**, 181*f*

Rabia, 588, **588**
Radicales libres, 560, **560**
Raíces
espinales, 96, **96**
ventrales, 96, **96**, 96*f*
Raíz dorsal, 96, **96**, 96*f*, 98*f*
Rascado, y sensación de picor, 248
Rasgos adaptativos, 16, 17*f*
Ratones
AD, 582
ob, 441, 441*f*
Raya eléctrica, 60
RC (respuesta condicional), 466, **466**
Reacción
inflamatoria, en la meningitis, 588
inmunitaria
mediada por células, 653, 654*f*
mediada por sustancias, 653, 654*f*
y estrés, 653-656, 655*f*
Recaída, y drogadicción, 666-669
Recaptación, 62, **62**, 63*f*
efectos de los compuestos, 113*f*, 116
Receptividad, 355
Receptor
de melanocortina-4 (R-MC4), 448, **448**
de neurotrofina p75, 580
del caínato, 127, **127**
ionotrópico, 60, **60**, 60*f*
metabotrópico del glutamato, 127, **127**
Receptores, 57, 67
activación, 59-61, 60*f*
adrenérgicos, 124-125
D_2, en la esquizofrenia, 606, 607*f*
de acetilcolina, nicotínicos, 119, 675, 684
de AMPA, 127, **127**, **473**, 473-474
y depresión a largo plazo, 478
y esclerosis lateral amiotrófica, 583
y potenciación a largo plazo, 473-474, 474*f*
de cannabinoides, 131-132
de dopamina, 121
efectos de los compuestos, 121-123
en drogadictos, 662-664
en la esquizofrenia, 596, 606, 607*f*
de estiramiento, 273, 275
de GABA, 128-129, 129*f*
efecto del alcohol, 679
en la ansiedad, 629
de hormonas, 67
de NMDA, 127, **127**, 128*f*, **472**
alteración, y síntomas de esquizofrenia, 605-606
en la potenciación a largo plazo, 472, 473
y condicionamiento clásico, 484
y depresión a largo plazo, 478-479
y potenciación a largo plazo, 472*f*
de opiáceos, 671, 672*f*
y ansia por el alcohol, 680, 680*f*
de progesterona, y cebado por estrógenos, 371, 373*f*
de temperatura, mamíferos, 247*t*
del glutamato
compuestos que los afectan, 127-128, 134*t*
en los accidentes cerebrovasculares, 561
efectos farmacológicos, 114-116, 115*f*
ionotrópicos, 60, 60*f*
localización en el encéfalo, 165-166, 166*f*
lugar de unión, 55
metabotrópicos, 60, **60**, 61*f*
muscarínicos, 119, **119**
nicotínicos, 119, **119**, 675, 684
noradrenérgicos, 124-125
para la sed osmótica, 424-427, 426*f*
para la sed volémica, 427
postsinápticos, 59, **59**
compuestos que los afectan, 113*f*
sensitivos, 174, **174**
estiramiento, 272-273, 275
gusto, 260-261
olfato, 262-264, 263*f*
tendinosos, respuestas, 274*f*
Recién nacidos, reconocimiento de caras, 206-207, 206*f*
Reconocimiento de caras, 202-208, 204*f*
caras supuestas, 203, 204*f*
en el autismo, 638-639
por los recién nacidos, 206-207
y estudios sobre cataratas congénitas, 207
y prosopagnosia, 202-203, 205-206
bases neuronales, 403
caras compuestas, 207, 207*f*
fonognosia, 532
greebles en estudios, 205, 205*f*
y recién nacidos, 206*f*
y reconocimiento de voces, 532
Reconocimiento de objetos, en el área de forma de las palabras visual, 544-545, 544*f*, 545*f*
Reconocimiento de palabras
diferencias, 544*f*
en el área de forma de las palabras visual, 542-546, 544*f*
Reconocimiento de patrones, 234
Reconocimiento de voces, 531
Reconocimiento del organismo, 203-204, 203*f*
Reconsolidación, memoria, **507**, 507-509, 508*f*
Reducción, 11, **11**
5-α-reductasa, 347
Reflejo(s), 12, **12**, 12*f*, 275-278
de estiramiento monosináptico, 275, **275**, 276*f*
función en el control postural, 275, 276*f*
de navaja en resorte, 277, **277**
de retirada, 45, 45*f*
polisinápticos, 277-278
rotuliano, 275
vestíbulo-ocular, 242
Refuerzo, 487-490
circuitos neuronales implicados, 487-488
condicionado, 489-490
fortalecimiento sináptico, 490
inmediatez, importancia, 662
negativo, **665**, 665-666
frente a castigos, 666
y drogadicción, 666
positivo, y drogadicción, 661-665
y opioides endógenos, 671
Región
central, del sistema auditivo, 226, **226**
de alcance parietal, 290, 290*f*
del cinturón, 227, **227**, 227*f*
del paracinturón, 227, **227**, 227*f*
locomotora mesencefálica, 301, **301**
MST, y percepción del movimiento, 208
subcortical, 84, **84**
Registro de unidades individuales, 154, **154**
Relojes biológicos, 333-341
características, 336-338
ciclo de actividad de 90 minutos, 308
en la depresión, 622-623
ritmos circadianos, 333-334, 334*f*
ritmos estacionales, 338-339
y núcleo supraquiasmático, 334-338
Renina, 427, **427**
ingesta de comida y secreción, 428
Representación tonotópica, 226, **226**
Reptiles, 18

booksmedicos.org

Reserpina, 122, **122**
  efecto sobre las sinapsis dopaminérgicas, 134*t*
  efecto sobre las sinapsis noradrenérgicas, 134*t*
  efecto sobre las sinapsis serotoninérgicas, 134*t*
Reserva de grasa, 431
Resonancia magnética (RM), **151,** 151*f*
  funcional, 157
  funcional (RMf), 159, 159*f*
Respuesta
  al estrés, 645, **645**
    fisiología, 646
  condicional (RC), 466, **466**
  de lucha o huida, **645,** 645-646
  emocional, condicionada, 387-388, 484-485, 484*f*
    pruebas, 387, 387*f*
  incondicionada (RI), 466, **466**
Retículo endoplásmico, 37, **37**
  liso, 37
  rugoso, 37
Retina, 176, **176,** 176*f*
  capas, 178, 178*f*
  células con melanopsina, 335*f*
  centro, campo receptivo, 182, 182*f*
  circuitos neuronales, 178*f*, 179*f*, 181
  codificación de la información visual, 182-189
    color, 186-188, 187*f*
    luz y oscuridad, 182-184, 183*f*, 184*f*
  periferia, campo receptivo, 182, 182*f*
  y ritmos circadianos, 334
Retineno, 178, **178**
Retinitis pigmentaria, 162
Retraso de fase, en el trastorno afectivo estacional, 622, 623*f*
Retroalimentación
  auditiva demorada, 533
  negativa, 422, **422**
Retrógrado, **38**
RF (radiofrecuencia), lesión, 139, 139*f*
Ribosomas, 35, **35,** 37
Rigidez de descerebración, 277, **277**
Riluzol, 584
Rimonabant, 131, **131,** 134*t*
  para dejar de fumar, 675, 681, 687
  para perder peso, 456
Riñones, 427, 428*f*
  sistema renina-angiotensina, 427, 428*f*
Risa, mecanismos encefálicos implicados, 411-412
Ritmos circadianos, **333,** 333-334, 336*f*
  cambios, 339-340
  en la depresión, 619-624
  y núcleo supraquiasmático, 335
  y proteínas *per*, 338
RM. *Véase* Resonancia magnética (RM)
RM funcional (RMf), 157, 159, **159,** 159*f*
  para el movimiento, 210, 210*f*
  y activación de la corteza estriada, 196
  y estímulos visuales, 203, 203*f*
  y localización de sonidos complejos, 236, 236*f*
  y reconocimiento de caras, 204, 205, 405*f*, 406, 407*f*
R-MC4 (receptor de melanocortina-4), 448, **448**
Ro15-4513, 679, 679*f*
Rodopsina, 178, **178**
Rodopsina-canal-2 (ChR2), 161-162, 161*f*
Romboencéfalo, 95, **95**
Rostral, 72, **72,** 72*f*
Rubeola prenatal, 637
  y autismo, 637

Sabor, 257
Saciedad, 422, **422,** 423*f*
  a largo plazo, 440-442
  comer, 438-442
  factores cefálicos, **438**
  factores gástricos, 438
  factores hepáticos, 440
  factores intestinales, 439-440
  insulina, 440
  y adenosina, 329*f*
  y efectos de la alimentación forzosa, 440, 441*f*
  y neuronas orexigénicas, 329, 329*f*
  y tejido adiposo, 440-441
Sacos vestibulares, 240, **240,** 240*f*
  tejido receptivo, 241*f*
Sáculo, 240*f*, 241, **241,** 241*f*
Sal, ansia, 428
Salado
  receptores, 257
  transducción, 261*f*
Saturación, 175, **175**
Scrapie, 569-571, 570*f*
Secretasas, 579, **579,** 579*f*
Sed, 424-429
  control neuronal, 428-429
  definición, **424**
  osmótica, **424,** 424-427
    control, 425-427
    relacionada con los alimentos, 425
  relacionada con los alimentos, 425
  volémica, 427, **427,** 427-428
Segundos mensajeros, 61, **61**
Selección
  artificial, 17
  de pareja
    durante el ciclo menstrual, 360
    y hormonas, 361
  natural, 16, **16**
Selegilina, 123, **123,** 123*f*, 134*t*
  en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 572-573
Selye, Hans, 647
Seno sagital superior, 76*f*, 77, **77**
Sensibilidad a la orientación, 190-191, 191*f*, 194
  y dominancia ocular, 194-195, 195*f*
Sensibilización, **110**
  farmacológica, 110, 111
  y androgenización precoz, 396
Sentidos
  corporales, 174, 243-256
    anatomía de la piel, 244, 244*f*
    estímulos, 243
    percepción de la estimulación cutánea, 244-248
    vías neuronales, 248-250, 249*f*
  cutáneos, **243,** 243-247
  orgánicos, 243, **243**
Sentimientos de emociones, 415-418
Señales de saciedad gástricas, 438
Serotonina (5-HT), **125,** 125-126
  biosíntesis, 125, 125*f*
  efectos, 116, 325
  en la depresión, 616-617
  y agresión, 389-396
    en animales, 389-390
    en personas, 391-396
  y *arousal*, 325
  y conductas de riesgo, 390-391, 391*f*
  y sueño, 325
Seudópodos, 10
Sexo. *Véanse también* Hembras/mujeres; Machos/hombres
  determinación, 345, 345*f*, 346-348
  y autismo, 640
Sibutramina, para perder peso, 456
Sida, 588-589
Sildenafilo, 133, 134*t*
Símbolos *kanji*, y lectura, 540-541
Sinápsidos, 18, 19*f*
Sinapsis, 32, **32**
  axoaxónica, 55, 56*f*, 66*f*
  axodendrítica, 55, 56*f*
  axosomática, 55, 56*f*
  dendrodendrítica, 65-66
  efectos de los compuestos, 112-116, 113*f*
  eléctrica, 66, 66*f*
  estructura, 55-57, 56*f*, 57*f*
  excitadora, 45, 45*f*, 46*f*, 64*f*, 574*f*
  inhibidora, 45-46, 46*f*, 64*f*, 574*f*
  integración de inhibición y excitación, 64, 64*f*
  localización, 34, 34*f*
  serotoninérgicas, compuestos que las afectan, 125-126
Sincronía neuronal, 306
Sincronizadores, 334, **334,** 338
Síndrome
  alcohólico fetal (felopatía alcohólica), **565,** 565-566, 566*f*, 677
  de Asperger, 636, 640
  de Down, **567,** 567-568, 578, 580
  de inmunodeficiencia adquirida (sida), 588-589
  de insensibilidad a los andrógenos, 347, **347,** 362-363
  de Korsakoff, 492, **492,** 578, 585-587
    tubérculos mamilares, degeneración, 585, 585*f*
  de la fase de sueño avanzada, 338, **338**
  de la fase del sueño retrasada, 338, **338**
  de la Tourette, **632,** 632-633
  de Moebius, 409
  de Prader-Willi, 435
  de Turner, 348, **348**
  del conducto de Müller persistente, **347,** 347
Síntesis, en el hemisferio derecho, 88
Síntomas
  cognitivos de la esquizofrenia, **594,** 593-594, 594*t*
  negativos de la esquizofrenia, **593,** 593-594, 594*t*, 598
    relación con síntomas positivos, 605-607
    y abuso de PCP, 605-606, 606*f*
  positivos de la esquizofrenia, **593,** 593-594, 594*t*, 598
    compuestos causantes, 597-598
α-sinucleína, 571, **571**

www.libros.com

booksmedicos.org

Sirtuínas, 684
Sistema
craneosacro. *Véase* División parasimpática del SNA
de colores oponentes, 186-188
de Müller, **346,** 346-348, 346*f*
de Wolff, **346,** 346-347, 346*f*
endocrino, e hipotálamo, 91
inmunitario, 653-656
control neuronal, 654-655
límbico, 90. **90**
mesocortical, 121. **121,** 121*f*
mesolímbico, 121, **121**
y consumo de cocaína, 673
y drogadicción, 663
y síntomas de esquizofrenia, 596
motor gamma, 275-277
nervioso, **70**-103
características básicas, 71-78
desarrollo, 79*f*, 80*f*
divisiones principales, 74*t*
relación con el resto del organismo, 75*f*
términos de dirección, 72-73
términos descriptivos, 72-73
nervioso autónomo (SNA). **100.** 100-102, 101*f*, 102*t*
división parasimpática, 101*f*, 102
división simpática, 100-102, 101*f*
nervioso central (SNC), 32, **32,** 78-97. *Véanse también* Encéfalo; Médula espinal
células de soporte, 38-43
desarrollo, 78-84
divisiones principales, 74*t*
planos de corte, 73*f*
propiedades regeneradoras, **42**
nervioso periférico (SNP), 32, **32,** 98-102
autónomo, 100-102, 101*f*
células de soporte, 38-43
divisiones principales, 74*t*, 102*t*
propiedades regeneradoras, 42
somático, 100
nervioso somático, 100. **100,** 102*t*
nigroestriado, 121, **121**
en la enfermedad de Parkinson, **571,** 571*f*, 572
hiperactividad de las neuronas, 596
porta hepático, 436, 437*f*
renina-angiotensina, **427,** 428*f*
toracolumbar. *Véase* División simpática del SNA
vestibular, 240-242
anatomía, 240-241, 240*f*
células receptoras, 242
vía neuronal, **241**-242
SLD (núcleo sublateral dorsal), en el sueño REM, 330, **330**
SNA. *Véase* Sistema nervioso autónomo (SNA)
SNC. *Véase* Sistema nervioso central (SNC)
SNP. *Véase* Sistema nervioso periférico (SNP)
SOD1 (superóxido-dismutasa 1), 583
Sodio
en el balance de líquidos, 427
en la muerte celular, 560
Solución
hipertónica, 423, **423,** 424*f*
hipotónica, 423, **423,** 424*f*
isotónica, 423, **423**
Solutos, 424
Soma, 32, **32,** 33*f*
sinapsis, 34*f*
Somatotropina (hormona del crecimiento), 92
Somníferos, 311-312
Sonambulismo (caminar dormido), 314-315
Sonido(s)
ambientales, percepción, 234-236
complejos, percepción, 234-239
del lenguaje, análisis, 521-522
dimensiones perceptivas, 220, 220*f*
Sonrisa, y activación de músculos, 410-412
Soñar (ensueños), 308, 309
organofosfatos y efectos, 164
Sordera
pura para las palabras, 404, **520,** 520-523, 536*t*
caso clínico, 523
lesiones causales, 521, 521*f*, 522, 522*f*
y afasia, 528-532, 531*f*
y alexia, 538
SQUIDS (dispositivos superconductores de interferencias cuánticas), 156
Stanislavsky, Constantin, 410
STS. *Véase* Surco temporal superior (STS)
Subcapas coniocelulares, 180, **180,** 180*f*, 198-199, 199*t*
Subcutánea (s.c.), inyección, 107, **107**
Sueño, 304-341
actividad mental durante, 309
áreas encefálicas, 95
control neuronal, 326-333
alostático, 326, 329
circadiano, 326, 329, 333-338
homeostático, 326, 329, 335
control químico, 322-323
de ondas lentas, 307, **307**. *Véase* Sueño de ondas lentas
actividad mental durante, 309
cantidad por noche, 309*f*, 323
características principales, 309*t*
control neuronal, 326-329
efectos de la actividad mental, 318
efectos del ejercicio, 318
en la depresión, 620-621, 621*f*
funciones, 316-318
problemas asociados, 314-315
y aprendizaje, 319-321, 320*f*
y ejercicio, 318
y sueño REM, relaciones, 322-323, 325*f*
descripción fisiológica y conductual, 305-310
efectos de la actividad mental, 318
efectos del ejercicio, 318
en la depresión, 619-622, 620*f*, 621*f*
fases, 306-309, 307*f*, 308*f*
funciones, 316-399
no REM, 308. **308**
paradójico. *Véase sueño* REM
REM, 139, 307*f*, **308,** 308-309
actividad mental, 309
cantidad por noche, 308, 309*f*
características principales, 309*t*
control neuronal de, 329-332, 332*f*
efecto de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, 154
en la depresión, 619-620, 620*f*
funciones, 319
movimientos oculares, 309
parálisis muscular, 308, 331
problemas asociados, 314
y aprendizaje, 319-321, 320*f*
y desarrollo encefálico, 319
y sueño de ondas lentas, relaciones, 323-324, 325*f*
REM. *Véase* Sueño REM
trastornos, 311-316
y comida, 445
y depresión, 619-622, 620*f*, 621*f*
y melatonina, 623, 623*f*
y temperatura, 338
Suicidio
y depresión, 611
y serotonina, 617, 617*f*
Superior (término), 73
Superóxido-dismutasa 1 (SOD1), 583
Surco intraparietal (SIP), y percepción espacial, 212, **212**
Surco intraparietal anterior (IPA), y percepción espacial, 212
Surco intraparietal caudal (IPC), 212, 212*f*
Surco intraparietal lateral (IPL), 212, 212*f*
Surco intraparietal medial (IPM), 212, 212*f*
Surco intraparietal ventral (IPV), 212, 212*f*
Surco temporal superior (STS)
en el autismo, 638, 639*f*
y percepción de la dirección de la mirada, 407
Surcos (cisuras), 84, **84,** 85*f*
central (cisura de Rolando), 86*f*
en el autismo, 638, 639*f*
en la enfermedad de Alzheimer, 578, 578*f*
intraparietal, y percepción espacial, 211
Sustancia blanca, 85, 85*f*
en la médula espinal, 95-96
y esclerosis múltiple, 584
Sustancia de Nissl, **143**
Sustancia gris, 85, 85*f*
en la médula espinal, 96
en pacientes esquizofrénicos, 599, 604, 605*f*
periacueductal. *Véase* Sustancia gris periacueductal
periacueductal ventrolateral (GPAvl), en el sueño REM, 330, **330**
volumen en esquizofrénicos y alcohólicos, y comorbilidad, 668, 668*f*
y cocaína, 667, 668*f*
Sustancia gris periacueductal (SGPA), 94, **94,** 94*f*, 370, **370**
y conducta agresiva, 389, 390*f*
y conducta maternal, 378, 379*f*
y conducta sexual femenina, 371, 373*f*
y respuesta emocional, 389
Sustancia negra, **94, 94,** 94*f*, 293, 488*f*
en la enfermedad de Parkinson, 571
y enfermedad de Parkinson, 571*f*
Sustancia transmisora. *Véase* Neurotransmisores
Sustancias químicas tóxicas, en los trastornos del desarrollo, 565
Sustantivos, anomia, 528
Suturas, **141**

booksmedicos.org

Tabaquismo. *Véase también* Nicotina
en la gestación, y esquizofrenia, 601
herencia, 684*f*
tratamiento, 686-688, 688*f*
y esquizofrenia, 668, 668*f*
TAC (tomografía axial computarizada), **150**, 150*f*
Tacto, 244-246
TAE. *Véase* Trastorno afectivo estacional (TAE)
Tálamo, 89*f*, 91. **91**, 91*f*
núcleo ventral anterior, **293**, 294*f*
núcleo ventrolateral, 293, 294*f*
núcleos, 90-91, 294, 294*f*
Talidomida, y autismo, **637**
Tarea(s)
de aprendizaje declarativo, y sueño de ondas lentas, 319-320, 320*f*
de aprendizaje no declarativo, y sueño de ondas lentas, 320, 320*f*
de dibujos incompletos, 493*f*
de emparejamiento demorado con la muestra, 482, **482**
de memoria declarativa, ejemplos, 496*t*
de memoria no declarativa, ejemplos, 496*t*
de recorridos, 502-503
de tiempo de reacción en serie, 494, 494*f*
Tartamudeo, 533-534, 533*f*
TASE (termogénesis de actividad sin ejercicio), 452
TCE (traumatismo craneoencefálico), 565-564
TDAH. *Véase* Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)
TDM (trastorno depresivo mayor), 610
TEC (terapia electroconvulsiva), **613**, 613-614, 615*f*
Techo, **92**, 92-93
Técnicas
de caras quiméricas, 412-413, 413*f*
de imagen del encéfalo
autorradiografía, 157-158, 157*f*
tomografía computadorizada, 150-151, 150*f*
RM de tensor de difusión, 151, 151*f*
RM funcional, **157**, 159, 159*f*
resonancia magnética, **151-152**, 151*f*
magnetoencefalografía, 156, 156*f*
tomografía por emisión de positrones, 158-159, 158*f*, 167*f*
Tegmento, **93**, **93**
Tejido
adiposo, 431
señales de saciedad provenientes, 440-442
y leptina, 447
graso. *Véase* Tejido adiposo
Telencéfalo, 79, 80*f*, 80*t*, 84-91
Temblor de reposo, 295, 571
Temperatura
sensación, 246
y sueño, 338
Tendones, 270
Teoría
de James-Lange. **415**, 415-416, 415*f*
de la mente, y autismo, 637, 638, 639*f*
tricromática, de la visión en color, 185
TEP (tomografía por emisión de positrones), **158**, 158-159, **167***f*
Terapia
cognitivo-conductual, 461
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 634
para los trastornos de ansiedad, 630
con luz, 622-623
de restricción inducida del movimiento, 562, 565*f*
electroconvulsiva (TEC), **613**, 613-614, 613*f*
Terápsidos, 18, 19*f*
Tercer ventrículo, **76**, 76-77, 76*f*
Terminales nerviosas, 33-34, **34**
autorreceptores, 65
estructura, 56*f*, 57*f*
y liberación del neurotransmisor, 66*f*
Termogénesis de actividad sin ejercicio (TASE), **452**
Terrores nocturnos, 314
Testículos, 345, 346*f*
hormonas secretadas, 347
Testosterona, 347, **347**
concentraciones, y ganar o perder, 399
efectos, 350*t*
efectos organizadores, 396-398, 397*f*
sobre la conducta sexual, 355, 356*f*
y agresión, 396-399, 397*f*
y autismo, 640
y conducta sexual femenina, 362
y conducta sexual masculina, 353, 361
Tétanos, 129
Tetrahidrocannabinol (THC), **131**, 131-132, 134*t*, 680-682, 681*f*
Tetrodotoxina (TTX), 473
THC (tetrahidrocannabinol), **131**, 131-132, 134*t*, 680-682, 681*f*
Tiempos de llegada, de ondas sonoras, 231-232
Timbre, 220. **220**, 220*f*
localización del sonido por medio, 233-234, 234*f*
percepción, 230-231
Tinciones, 143, 143*f*
del cuerpo celular, 143
Tirarse del pelo, compulsivamente, 634
Tirosina, 120, 120*f*
TOC. *Véase* Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)
Tolerancia, fármacos/drogas, **110**, 110-111
bases neuronales, 671-672
y refuerzo negativo, 666
Tomografía
axial computarizada (TAC), **150**, 150, 150*f*
por emisión de positrones (TEP), **158**, 158-159, 167*f*
Tonalidad del color, 175, **175**
Tonicidad, 423
Tono, 220. **220**, 220*f*
codificación anatómica, 227*f*
codificación de la frecuencia, 229
codificación de lugar, 227-229
Toxina
botulínica, 118, **118**, 134*t*
y retroalimentación emocional, 417
tPA (activador del plasminógeno tisular), 560
Trabajo a turnos, 339
Trabéculas aracnoideas, 75*f*
Tracto solitario, núcleo. *Véase* Núcleo del tracto solitario
Tranquilizantes, índice terapéutico, 109
Transducción
de la información auditiva, 222-224, 225*f*
de la información gustativa, 258-260, 261*f*
sensitiva, 174. **174**
Transducina, 259
Transexuales, 365
Transmisión
gabaérgica, en la esquizofrenia, 606, 607*f*
sináptica, 55
Transportador de serotonina
en la depresión, 616-617, 617*f*
región promotora, 616-617
Transportadores
de glucosa, **432**
sodio-potasio, 50, **50**, 50*f*
en el accidente cerebrovascular, 560
localización, 54
relevancia, 52
Transporte axoplásmico, 38. **38**, 39*f*
anterógrado, 38
retrógrado, 38
Trasplante(s)
de células dopaminérgicas fetales, 573
de células madre, para la esclerosis múltiple, 584-585
de tejido fetal, para la enfermedad de Parkinson, 573
transmisión de enfermedades mediante, 569
Trastorno afectivo estacional (TAE), **622**, 622-623
demora y avance de fase, 622-623, 623*f*
Trastorno autista, **636**, 636-641
alteraciones encefálicas, 637-640
causas, 637-640
estudios con gemelos, 637
herencia, 637
y trastorno obsesivo-compulsivo, 640
Trastorno bipolar, 610, **610**
factores genéticos, 616
tratamiento, 612, 614-615
Trastorno de angustia, 628. **628**, 628-631, 630*f*
Trastorno de ansiedad generalizada, **628**, 628-631
causas, 629
Trastorno de ansiedad social, **628**, 628-631
tratamiento, 630*f*
Trastorno de conducta asociado al sueño REM, 314, **314**
Trastorno de la conducta alimentaria asociado al sueño, 315, **315**
Trastorno de Rett, 636
Trastorno depresivo mayor (TDM), 610. *Véase también* Depresión
Trastorno desintegrativo infantil, 636
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), **631**, 631-635
causas, 632-633
tratamiento, 633-634
y autismo, 640
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), **641**, 641-645
causas, 642-644

booksmedicos.org

síntomas, 641
Trastorno por estrés postraumático (TEPT), **650,** 650-653
Trastornos afectivos, 610-624
  mayores, 610-624. *Véanse también* Depresión; Trastorno bipolar
    herencia, 611
    tratamientos, 612-624
Trastornos de ansiedad, **628,** 628-631
  causas, 629
  tratamiento, 629-631
Trastornos de la conducta alimentaria
  anorexia nerviosa, **457-462**
    asociado al sueño, 315
  bulimia nerviosa, 457-462
  obesidad, 450-457
Trastornos de la escritura, 547-551, 550*t*
Trastornos de la lectura, 536-547, 550*t*
  y dislexias del desarrollo, 546
Trastornos degenerativos, 568-586
Trastornos del desarrollo, 563-568
Trastornos del espectro autista, 636
Trastornos metabólicos heredados, 566-567
Trastornos neurodegenerativos, 568-587
Trastornos neurológicos, 552-590
Trastornos por crisis epilépticas, **556,** 556-558
  clasificación, 556, 556*t*
  tratamiento, 558
Trastornos por estrés, 645-656
Trastornos por tics, 631-633
Tratamiento
  de mantenimiento con nicotina, 687-688
  mediante radiación, de tumores, 554
Traumatismos craneoencefálicos (TCE), 563-564
  en la enfermedad de Alzheimer, 581, 582
Traumatismos en el parto, y esquizofrenia, 601-602
Tricotilomanía, 634
Trifosfato de adenosina (ATP), 37, **37**
  en la bomba sodio-potasio, 50
Triglicéridos (grasas), 431, **431**
Trígono, 90, **90,** 90*f,* 92*f*
Triptófano, 125, 125*f*
Tritanopía, 186, **186**
Trombos, 559, **559,** 559*f*
  y accidentes cerebrovasculares, 559-563
Trompas de Falopio, 346*f,* 353
Tronco del encéfalo, **93,** 93-94, 94*f*
  y conductas de ingesta, 442
TTX (tetrodotoxina), 173
Tubérculos
  cuadrigéminos inferiores, 93, **93,** 94*f*
  cuadrigéminos superiores, 93, **93,** 94*f*
Tubo neural, 79, **79,** 79*f*
Tumor encapsulado, 553
Tumores, **553,** 553-555
  benignos, 553, **553**
  crecimiento, 553-555
  encapsulados, 553
  malignos, 553, **553**
  metastásicos, 553
  tipos, 554*t*

Ubicuitina, **572,** 572-573
Umami (sabor), 257, **257,** 260*f,* 261
Umbral de excitación, 48, **48**
Unidad motora, 272, **272**
Unión
  competitiva, 114*f*
  intercelular comunicante, 66, **66,** 66*f*
  neuromuscular, 272, **272**
  no competitiva, 114, **114,** 114*f*
Uniones de punta, 223, **223,** 225*f*
  canales iónicos, 224, 225*f*
  regulación de la tensión, 223-224, 225*f*
  y movimiento de los cilios, 223
Útero, 346*f*
Utrículo, 241, **241,** 240*f,* 241*f*

Vacunación
  contra la β-amilácea, 582-583, 583*f*
  y autismo, 636
Vacunas, y autismo, 637
Vagina, 346*f*
Vaina de mielina, 32*f,* 33, **40, 40**
  conducción del potencial de acción, 53-54, 54*f*
  formación, 40, 41*f*
  ventajas, 53-54
  y enfermedades desmielinizantes autoinmunes, 584-585
Valor fijo establecido, 422, **422**
Vareniclina, para dejar de fumar, 687, 687*f*
Variable del sistema, 422, **422**
Varicosidades axónicas, 124, **124**
Vascularización del encéfalo, 76*f,* **77**
Vasopresina, 92
  en los vínculos de pareja, 373
Vena porta hepática, 436, **436,** 437*f*
Veneno de la araña viuda negra, 118, **118,** 134*t*
Ventaja selectiva, **17,** 17-18
Ventana
  oval, 220, **221,** 221*f,* 223*f*
  redonda, 221, **221,** 221*f*
Ventral, 72, **72,** 72*f*
Ventrículo(s), encéfalo, 12, **76,** 76-77, 76*f,* 80*t*
  desarrollo, 79
  en pacientes esquizofrénicos, 598-600, 599*f,* 602, 603*f*
  lateral, 76, **76,** 76*f*
Verbos, anomia, 529
Vermis, 297, **297,** 298*f*
Vertebrados, evolución, 18-20, 19*f*
Vértebras, 95, 96*f*
  cervicales, 95, 96*f*
  coccígeas, 95, 96*f*
  dorsales, 96, 96*f*
  lumbares, 95, 96*f*
  sacras, 95, 95*f*
Vesalio, Andreas, 4*f*
Vesículas
  seminales, 346*f*
  sinápticas, 57, **57,** 57*f*
    ataque, 57, 58*f*
    fusión con la membrana presináptica, 59-61, 60*f*
    síntesis de noradrenalina, 124
Vía
  corticobulbar, 282*f,* 282, **282,** 284*t*
  corticoespinal, 282, **282**
    lateral, 281, **281,** 282*f,* 284*t*
    ventral, 281, **281,** 282*f,* 284*t*
  corticorrubral, 282, **282**
  directa, núcleos basales, **294,** 294-295
  dorsal, 198, **198,** 199*f*
  indirecta, en los núcleos basales, **294,** 294-295
  perforante, 470
  piramidal, 281, **281**
  reticulohipotalámica, 335
  rubroespinal, 282, **282,** 283*f,* 284*t*
  tectoespinal, 282, **283,** 283*f,* 284*t*
  ventral, 198, **198,** 199*f*
  vestibuloespinal, 282, **282,** 283*f,* 284*t*
  visual primaria, 181*f*
Vías motoras, 279-283, 284*t*
  grupo lateral, 279-283, 282*f,* 284*t*
  grupo ventromedial, 280, 281, 283*f,* 284*t*
Vibración, sensación, 244
VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), 588
Vínculos de pareja, 373-374
Violeta de cresilo, 143, 143*f*
VIP (péptido), 130
Virus
  de la inmunodeficiencia humana (VIH), 588
  de la seudorrabia, 149, **149**
  del herpes simple, 149, **149,** 587, **587**
Visión, 172-217
  análisis de la información visual, 199*f*
    y corteza de asociación visual, 196-216
    y corteza estriada, 189-190
  anatomía del sistema visual, 175-178
  binocular, 193
  central (fóvea), 182, 182*f*
  ciega, 4, 4, 5*f*
    afectiva, 405, **405**
  codificación de la luz y la oscuridad, 182-184
  en color, 177, 184-189
    anomalías genéticas, 186
    teoría tricromática, 184
    ventajas evolutivas, 18
    y corteza estriada, 194-195
    y corteza visual de asociación, 199-201
  estereoscópica, 83, 193
  estímulo, 174-175
  foveal (central), 182, 182*f*
  periférica, 182, 182*f*
  sistema en los mamíferos, 4-5
  sistema primitivo, 4-5
  y reconocimiento de emociones, 403-404
Volumen, 220, **220,** 220*f*
  percepción, 229
Von Békésy, Georg, 221, 227
Von Economo, Constantin, 327

Walker, Mary, 63
Wiesel, Torsten, 190
Willis, Thomas, 63

XBD173, 630

Yohimbina, y ataques de pánico, 629
Young, Thomas, 184
Yunque, 220, **220,** 221*f*

ZIP, en la memoria, 490
Zona
  de liberación, de la sinapsis, 57, **57**
  subventricular, 82
  ventricular, 81, **81,** 83

booksmedicos.org

Créditos

Créditos de figuras y tablas

Capítulo 1 pág. 8, Figura 1.6: Ilustración de Taina Litwak adaptado de *Science*, (2004), 303, 782-783. Reproducido con autorización de Litwak Illustration Studio. **pág. 17, Figura 1.14:** Adaptado de Carroll, R., *Vertebrate Paleontology and Evolution*. New York: W. H. Freeman, 1988. **pág. 19, Figura 1.16:** Tomado de *Human Evolution: An Illustrated Introduction*, 5th ed. by Roger Lewin. Copyright © 2004. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pag. 19, Figura 1.17:** Ilustración, pág. 75 de Laurie Grace tomado de «Genes, Peoples, and Languages» by L. L. Cavalli-Sforza, *Scientific American*, November 1991. Copyright © 1991. Reproducido con autorización de Laurie Grace. **pag. 29, Figura 1.18:** Tomado de *Human Evolution: An Illustrated Introduction* 5th ed. by Roger Lewin. Copyright © 2004. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pág. 21, Figura 1.19:** Tomado de *Human Evolution: An Illustrated Introduction* 5th ed. by Roger Lewin. Copyright © 2004. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd.

Capítulo 2 pág. 35, Figura 2.7: Ilustración de Lucy Reading tomado de *Scientific American* (2004). 291, 60-67. Copyright © 2004. Reproducido con autorización de Lucy Reading for Scientific American Magazine.

Capítulo 3 pág. 77, Figura 3.9: Tomado de P. Rakic. *Trends in Neurosciences* (1995), 18(9), 383-388. Reproducido con autorización de Elsevier.

Capítulo 4 pág. 103, Figura 4.1: Adaptado de Feldman, R. S., Meyer, J. S., and Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 1997, after Jones, R. T. Nida Research Monographs, 1980, 99, 30-41. **pág. 112, Figura 4.8:** Tomado de N. J. Woolf, *Progress in Neurobiology* (1991), 37(6): 475-524. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 116, Figura 4.12:** Adaptado de «Dopaminergic Systems in the Brain and Pituitary» (pp. 11-23) by R. Fuxe, L. F. Kalia et al., in *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience: The Dopaminergic System*, ed. by F. Fuchsinger, F. F. Muller, and M. O. Thomas. Copyright © 1985 by Springer Science+Business Media. Reproducido con autorización de Springer. **pág. 118, Figura 4.15:** Adaptado de Cotman, C. W. and McGaugh, J. L. *Behavioral Neuroscience: An Introduction*. New York: Academic Press, 1980. **pag. 120, Figura 4.17:** Adaptado de Convolutionne, A. and Cuello, A. C. «CNS Serotonin Pathways» in *Biology of Serotonergic Transmission*, edited by N. N. Osborne. Chichester, England: Wiley & Sons, 1982. Copyright © 1982. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pág. 128, Tabla 4.2:** Basado en datos de Somani and Gupta, 1988.

Capítulo 5 pág. 135, Figura 5.4: Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pág. 153, Figura 5.30a:** Adapado con autorización de Macmillan Publishers Ltd: *Nature* (2007), 446: 617-619. Copyright © 2007 by Nature Publishing Group. **pág. 153, Figura 5.30b y 5.30c:** Adaptado de Macmillan Publishers Ltd: *Nature* (2007), 446: 633-639. Copyright © 2007 by Nature Publishing Group. **pag. 158, Figura 5.34:** Reproducido de L. Hernandez, et al., *Life Sciences* (1986), 39(26), 2629-2637. Copyright © 1986. Reproducido con autorización de Elsevier.

Capítulo 6 pág. 170, Figura 6.6: Reproducido de J. F. Dowling, et al., *Proceedings of the Royal Society of London, B*, (1966), 166: 80-111. Copyright © 1966. Reproducido con autorización de Highwire Press. **pag. 171, Figura 6.8:** Adaptado de Dowling, J. E., in *The Neurosciences. Fourth Study Program*, edited by F. O. Schmitt and F. G. Worden. Copyright © 1979 by Massachusetts Institute of Technology. Reproducido con autorización de The MIT Press. **pag. 175, Figura 6.13:** Adaptado de S. W. Kuffler. *Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology* (1952), 17, 281-192. Copyright 1952. by Cold Spring Harbor Laboratory Press. Reproducido con autorización de Cold Spring Harbor Laboratory Press. **pag. 177, Figura 6.17:** Basado en datos de Dartnall, H. J. A., Bowmaker, J. K., and Mollon, J. D. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1983, 220: 115-130. **pag. 181, Figura 6.22:** Redibujado de Figura 3 en «Orientation Sensitivity» by D. H. Hubel & T. N. Wiesel, *Journal of Physiology* (1959), 148, 574-591. Copyright © 1959. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pág. 183, Figura 6.26:** Adaptado de Albrecht (1978) and De Valois & De Valois (1988). **pag. 186, Figura 6.30:** Adaptado de D. P. Edwards, et al., *Vision Research* (1995), 35(11): 1501-1523. Copyright © 1995. Reproducido con autorización de Elsevier. **pag. 189, Figura 6.33:** Tomado de Sincich & Horton, *Annual Review of Neuroscience* (2005), 28: 303-326. Copyright © 2005. Reproducido con autorización de Annual Reviews, Inc. **pag. 194, Figura 6.38:** Adaptado de «Separate Face and Body Selectivity on the Fusiform Gyrus» by R. F. Schwarzlose, C. I. Baker, & N. Kanwisher, *Journal of Neuroscience* (2005), 25, 11055-11059. Copyright © 2005 by Society for Neuroscience. Reproducido con autorización de Society for Neuroscience. **pag. 195, Figura 6.40:** Reproducido de Gauthier & Tarr, *Vision Research* (1997), 37(12): 1673-1682. Copyright © 1997 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pag. 198, Figura 6.44:** «Transient and Sustained Responses in Four Extrastriate Visual Areas of the Owl Monkey» by S. Petersen, F. Miezin, and J. Allman, (1988), *Experimental Brain Research, 70*, 65-66. Copyright © 1988, Springer. Reproducido con autorización de Springer.

Capítulo 7 pág. 216, Figura 7.11: Adaptado de von Bekesky, *The Journal of the Acoustical Society of America* (1969), 21(8): 238-245. Copyright © 1969. Reproducido con autorización de American Institute of Physics. **pág. 218, Figura 7.13:** Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd., *Nature Reviews Neuroscience* (2006), 7: 15-28. Copyright © 2006. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group. **pág. 222, Figura. 7.17:** Adaptado de «Axonal Delay Lines for Time Measurement in the Owl's Brainstem» by C. E. Carr et al. (1989) *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 85*, 8311-8315. Copyright © 1989. Reproducido con autorización de Professor Catherine Carr, University of Maryland. **pág. 222, Figura 7.18:** Adaptado de Oerlel & Young, *Trends in Neuroscience* (2004), 27(2): 104-110. Copyright © 2004. Reproducido con autorización de Elsevier. **pag. 234, Figura 7.26:** Adaptado de A. A. Romanovsky. *American Journal of Physiology—Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* (2007), 292(1): R37-R46. Copyright © 2007. Reproducido con autorización de The American Physiological Society. **pág. 245, Figura 7.38:** Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd., *Nature* (2006), 442: 934-938. Copyright © 2006. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group. **pág. 252, Figura 7.43:** Adaptado de Malnic, et al., *Cell* (1999), 96(5): 713-723. Copyright © 1999 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 252, Figura 7.44:** Adaptado de Johnson & Leon, *Journal of Comparative Neurology* (2007), 503: 1-34. Copyright © 2007. Reproducido con autorización de John Wiley & Sons, Inc. **pág. 252, Figura 7.45:** Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd., *Nature Neuroscience* (2006), 12: 932-938. Copyright © 2009. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group.

Capítulo 8 pág. 259, Figura 8.3: Tomado de «Action Potentials and Contractions of a Muscle Fiber» by M. S. Devanandan, et al., *Journal of Physiology* (1965), 178, 359-367. Copyright © 1965. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pag. 266, Figura 8.10:** Reproducido de M. S. A. Graziano et al., *Neuron* (2007), 56(2): 239-251. Copyright © 2007 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier **pag. 271, Figura 8.14:** Adaptado de Chen, Y. C., Thaler, D., Nixon, P. D., et al. *Experimental Brain Research*, 1995, 102, 461-473. **pág. 278, Figura 8.22:** Como se muestra en *Fundamentals of Human Neuropsychology* by B. Kolb & I. Q. Whishaw. New York: W. H. Freeman, 1980.

Capítulo 9 pág. 302, Figura 9.8: Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd., *Nature Neuroscience* (2003), 6, 697-698. Copyright © 2003. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group. **pag. 303, Figura 9.9:** Adaptado de Tucker, et al., *Neurobiology of Learning and Memory* (2006), 86 (2): 241-247. Copyright © 2006. Reproducido con autorización de Elsevier. **pag. 305, Figura 9.11:** Adaptado de F. Marrusu, et al., *Brain Research* (1995), 671(2): 329-332. Copyright © 1995. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 306, Figura 9.12:** Tomado de «Activity of Norepinephrine-containing Locus Coeruleus Neurons in Behaving Rats Anticipates Fluctuations in the Sleep-Waking Cycle» by G. Aston-Jones and F. E. Bloom, *Journal of Neuroscience* (1981), 1, 876-886. Copyright © 1981 by Society for Neuroscience. Reproducido con autorización de Society for Neuroscience. **pág. 307, Figura 9.13:** Adaptado de Trulson, et al., *Brain Research* (1979), 163(1): 135-150. Copyright © 1979. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 308, Figura 9.14:** Adaptado de Milevkovskiy, et al., *Neuron* (2005), 45(5): 787-798. Copyright © 2005. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 310, Figura 9.17:** Adaptado de Forkka-Heiskanen, et al., *Science* (1997), 276(5316): 1265-1268. Copyright © 1997 by The American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 311, Figura 9.19:** Adaptado de M. Mansari, et al., *Experimental Brain Research* (1989), 75(3): 519-529. Copyright © 1989 by Springer Reproducido con autorización de Springer **pág. 315, Figura 9.22:** Reproducido de Schwartz, et al., *Brain* (2008), 131(2): 514-522. Copyright © 2008 by Oxford University Press. Reproducido con autorización de Oxford University Press. **pág. 320, Figura 9.31:** Redrawn as depicted in *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* by G. Paxinos and C. Watson. Sydney: Academic Press, 1982.

Capítulo 10 pág. 328, Figura 10.3: Adaptado de Spaulding, M. H., in *Contributions to Embryology*, Vol. 13. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1921. **pág. 336, Figura 10.8:** Reproducido de Wysocki, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (1979), 3(4): 301-341. Copyright © 1979. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 336, Figura 10.9:** Redibujado de *Brain Maps: Structure of the Rat Brain* by L. W. Swanson. New York: Elsevier, 1992. **pág. 339, Figura 10.10:** Adapado de Wallen, K. *Hormones and Behavior*, 2001, 40, 339-357. Con datos de Van Goozen et al., 1997. **pág. 343, Figura 10.12:** Reproducido de Roselli, et al., *Endocrinology* (2004), 145, 478-488. Copyright © 2004. Reproducido con autorización de The Endocrine Society. **pág. 355, Figura 10.20:** Tomado de Rosenblatt, et al., *Advances in the Study of Behavior* (1979), 10, 225-311. Copyright © 1979. Reproducido con autorización de Elsevier.

Capítulo 11 pág. 362, Figura 11.2: Adaptado de M. Davis. *Trends in Pharmacological Sciences* (1992), 13: 35-41. Copyright © 1992. Reproducido con autorización de Elsevier. **pag. 364, Figura 11.4:** Basado en datos de Phelps et al., *Neuron*, 2004, 43, 897-905. **pág. 370, Tabla 11.1:** Tomado de Koenigs, et al., 2007. **pág. 370, Figura 11.9:** Datos de Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., et al. *Nature*, 2007, 446, 908-911. **pag. 373, Figura 11.12:** Tomado de «Models of Early Hormonal Effects on Intrasex Aggression in Males» by F. S. vom Saal in *Hormones and Aggressive Behavior*, ed. by B. B. Svare. Copyright © 1983. Reproducido con autorización de Springer Science+Business Media B.V. **pág. 374, Figura 11.13:** Basado en datos de Winslow, J. T., and Miczek, J. A., *Psychopharmacology*, 1988, 95, 92-98. **pág. 378, Figura 11.15:** Basado en datos de Sauter et al., 2010. **pág. 382, Figura 11.21:** Adaptado de Perrett, D. I., et al., *International Journal of Comparative Physiology* (1990), 4, 25-55. Copyright © 1990. Reproducido con autorización de International Society for Comparative Physiology. **pág. 386, Figura 11.26:** Datos de Goel, V., and Dolan, R. J. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007. 19. 1574-1580.

Capítulo 12 pág. 399, Figura 12.7: Adaptado de «Actin Filaments Mediate Mechanical Gating during Osmosensory Transduction in Rat Supraoptic Nucleus Neurons» by Z. Zhang, N. N. Kindrat, R. Sharif-Naemi, & C. W. Bourque, *Journal of Neuroscience* (2007), 27: 4008-4013. Copyright © 2007 by Society for Neuroscience. Reproducido con autorización

booksmedicos.org

de Society for Neuroscience. **pág. 402. Figura 12.10:** Adaptado de «Role of Forebrain Circumventricular Organs in Body Fluid Balance» by T. N. Thrasher, *Acta Physiologica Scandinavica* (1989), 136, 141-150. Copyright © 1989. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pág. 407, Figura 12.13:** Adaptado de Cummings, et al., *Diabetes* (2001), 50: 1714-1719. Copyright © 2001. Reproducido con autorización de American Diabetes Association. **pág. 411, Figura 12.16:** Datos de Batterham, R. L., Ffytche, D. H. Rosenthal, J. M., et al. *Nature*, 450, 106-109. **pág. 412, Figura 12.17:** Adaptado de Wilson, et al., *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* (1990), 259 (6): R1148-R1155). Copyright © 1990 by American Physiological Society. Reproducido con autorización de The American Physiological Society. **pág. 414, Figura 12.20:** Basado en datos de Ritter, S. and Taylor, J. S. *American Journal of Physiology*, 1990, 258, R1395-1401. **pág. 415, Figura 12.21:** Basado en *Brain Maps: Structure of the Rat Brain* by L. W. l Swanson. New York: Elsevier, 1992. **pág. 416, Figura 12.22:** Tomado de «Chemically Defined Projections Linking the Mediobasal Hypothalamus and the Lateral Hypothalamic Area» by C. F. Elias et al., *Journal of Comparative Neurology* (1998), 402, 442-459. Copyright © 1998. Reproducido con autorización de Blackwell Publishing Ltd. **pág. 420, Figura 12.25:** Datos de Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., et al. *Nature*, 2007, 450, 106-109. **pág. 422, Figura 12.27:** Basado en datos de los Centers for Disease Control and Prevention. **pág. 426, Figura 12.30:** Datos de Shin, A. C., Zheng, H., Pistell, P. J., and Berthoud, H. R. *International Journal of Obesity*, 2011, 35, 642-651. **pág. 430, Figura 12.31:** Datos de Nergardh, R., Ammar, A., Brodin, U., et al. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32, 493-502. **pág. 431, Figura 12.32:** Datos de Sodersten, P., Bergh, C., and Zandian, M. *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 572-578.

Capítulo 13 págs. 467-468, «Episodic and Semantic Memories» Tomado de «Semantic Dementia: Relevance to Connectionist Models of Long-Term Memory» by J. M. J. Murre, K. S. Graham, and J. R. Hodges, *Brain* (2001), 124, 647-675. **pág. 440, Figura 13.5:** Tomado de «Long-term Potentiation of Hippocampal Synaptic Transmission Affects Rate of Behavioral Learning» by T. W. Berger, *Science* (1984), 224 (no. 4649). Copyright © 1984 by The American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización de la editorial. **pág. 447, Figura 13.15:** Adaptado de «Homosynaptic Long-Term Depression in Area CA1 of Hippocampus and Effects of N-methyl-D-aspartate Receptor Blockade» by S. Dudek & M. F. Bear, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (1992), 89, 4363-4367. Copyright © 1992 by National Academy of Sciences, U.S.A. Reproducido con autorización de S. Dudek. **pág. 450, Figura 13.17:** Adaptado de Kourtzi & Kanwisher, *Journal of Cognitive Neuroscience* (January 2000), 12(1): 48-55. Copyright © 2000 by the Massachusetts Institute of Technology. Reproducido con autorización de The MIT Press Journals. **pág. 456, Figura 13.20:** Redibujado de *Brain Maps: Structure of the Rat Brain* by L. W. Swanson. New York: Elsevier. 1992. **pág. 456, Figura 13.21:** Adaptado de A. G. Phillips, et al., *Annals of the New York Academy of Sciences* (1992), 654: 199-206. Copyright © 1992 by John Wiley & Sons, Inc. Reproducido con autorización de John Wiley & Sons, Inc. **pág. 461, Figura 13.25:** Adaptado de E. S. Gollin, «Developmental Studies of Visual Recognition of Incomplete Objects», *Perceptual and Motor Skills* (1960), 11: 289-298. Copyright © 1960. Reproducido con autorización de Ammons Scientific. Ltd. **pág. 466, Figura 13.30:** Datos de Bayley, Hopkins, and Squire, 2006. **pág. 467, Figura 13.31:** Datos de Smith and Squire, 2009. **pág. 469, Figura 13.32:** Tomado de «Gray Matter Differences Correlate with Spontaneous Strategies in a Human Virtual Navigation Task» by V. D. Bohbot, J. Lerch, B. Thorndycraft, G. Iaria, and A. P. Zijdenbos, *Journal of Neuroscience* (2007), 27, 10078-10083. Copyright © 2007 by Society for Neuroscience. Reproducido con autorización de Society for Neuroscience. **pág. 470, Figura 13.33:** Adaptado de Eichenbaum, H. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2000, 1, 41-50. Datos de Eichenbaum et al.,1990. **pág. 473, Figura 13.38:** Adaptado de E. R. Wood, et al., Neuron (2000), 27(3): 623-633. Copyright © 2000 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 475, Figura 13.41:** Basado en datos de Debiec, J., Diaz-Mataix, L., Bush, D. E. A., et al., *Nature Neuroscience*, 2010, 13, 536-537.

Capítulo 14 pág. 481 excerpt «The dots…»: Extraído de la pág. 41 in *Language and the Brain* by L. K. Obler and K. Gjerlow. Cambridge University Press, UK, 1999. **pág. 483 excerpt «Picture of a boy…»:** Extraído de las págs. 229 a 234 en «Evidence from aphasia: Isolating the components of a production model» by E. M. Saffran, M. F. Schwartz, and O. S. M. Marin in *Language Production* ed. by B. Butterworth. Academic Press, London, 1980. **pág. 485 excerpt «Examiner: What kind…»:** Extraído de la pág. 73 en «Anatomy of Jargon» by A. Kertesz in *Jargonaphasia* ed. by J. Brown, Academic Press, New York, 1981. **pág. 494, Figura 14.16:** Adaptado de O. Hauk, et al., Neuron (2004), 41(2): 301-307. Copyright © 2004 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 495, Figura 14.18:** Adaptado de M. Gentilucci. *European Journal of Neuroscience* (2003), 17: 179-184. Copyright © 2003 by John Wiley & Sons, Inc. Reproducido con autorización de John Wiley & Sons, Inc. **pág. 501, Figura 14.23:** Tomado de *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction* by R. A. McCarthy & E. K. Warrington. Copyright © 1990 by Academic Press. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 507, Figura 14.31:** Adaptado de J. T. Devlin, et al., *Journal of Cognitive Neuroscience* (June 2006), 18(6): 911-922. Copyright © 2006 by the Massachusetts Institute of Technology. Reproducido con autorización de The MIT Press Journals. **pág. 508, Figura 14.35:** Adaptado de M. Szwed, et al., *Vision Research* (2009), 49(7): 718-725. Copyright © 2009 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 509, Figura 14.36:** Figura 1 tomada de «The Structures of Letters and Symbols throughout Human History Are Selected to Match Those Found in Objects in Natural Scenes» by M. Changizi, et al. (2006), *The American Naturalist*, 167(5), E117-E139. Copyright © 2006 by University of Chicago Press. Reproducido con autorización de University of Chicago Press. **pág. 510, Figura 14.37:** Adaptado de M. Szwed, et al., *Vision Research* (2009), 49(7): 718-725. Copyright © 2009 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier.

Capítulo 15 pág. 524, Figura 15.8: Adaptado de W. Hacke, et al., Stroke (2005), 36(1): 66-73. Copyright © 2005 by Wolters Kluwer Health. Reproducido con autorización de Wolters Kluwer Health. **pág. 525, Figura 15.10:** Basado en datos de Chimowitz et al., 2011. **pág. 526, Figura 15.11:** Adaptado de E. Taub, et al., *Stroke* (2006), 37(4): 1045-1049. Copyright © 2006 by Wolters Kluwer Health. Reproducido con autorización de Wolters Kluwer Health. **pág. 532, Figura 15.13:** Datos de OIE-World Health Organization for Animal Health and the CJD Surveillance Unit. **pág. 538, Figura 15.18:** Basado en Medtronic, Inc. **pág. 539, Figura 15.19:** Adaptado de M. G. Kaplitt, *Lancet* (2007), 369, 2097-2105. Copyright © 2007 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 545, Figura 15.26:** Adaptado de C. Hock et al., *Neuron* (2003), 38(4): 547-554. Copyright © 2003 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier.

Capítulo 16 pág. 558, Figura 16.2: Adaptado de «Single Photon Emission Computerized Tomography Imaging of Amphetamine-Induced Dopamine Release in Drug-Free Schizophrenic Subjects» by M. Laruelle, et al., (1996), *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 93, 9235-9240. Copyright © 1996 by National Academy of Sciences, U.S.A. Reproducido con autorización de PNAS. **pág. 559, Figura 16.3:** Figura 8-1, pág. 159 (Ventricular Size/VBR) tomado de «Brain Morphology in Schizophrenia: In vivo Studies» by D. R. Weinberger & R. J. Wyatt from *Schizophrenia as a Brain Disease* ed. by Fritz A. Henn & Henry A. Nasrallah. Copyright © 1982. Reproducido con autorización de Oxford University Press. **pág. 559, Figura 16.4:** Figura 1 tomado de «Volume Changes in Gray Matter in Patients with Schizophrenia» by H. E. Hulshoff, et al., *American Journal of Psychiatry* (2002): 159(2): 244-250. Copyright © 2002 by American Psychiatric Publishing, Inc. Reproducido con autorización de American Psychiatric Publishing, Inc. **pág. 560, Figura 16.5:** Basado en datos de Kendell and Adams, 1991. **pág. 562, Tabla 16.2:** Apéndice 1 tomado de «Minor Physical Anomalies and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Prospective Investigation» by J. Schiffman, *American Journal of Psychiatry* (2002): 159: 238-243. Copyright © 2002 by American Psychiatric Publishing, Inc. Reproducido con autorización de American Psychiatric Publishing, Inc. **pág. 564, Figura 16.8:** Adaptado de H. Hafner, et al., *Psychological Medicine* (2009), 23: 925-940. Copyright © 2009 by Cambridge University Press. Reproducido con autorización de Cambridge University Press. **pág. 566, Figura 16.11:** Adaptado de J. D. Jentsch, et al., *Science* (1997), 277(5328): 953-955. Copyright © 1997 by the Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización de la Association for the Advancement of Science. **pág. 570** extracto **«[A psychiatrist] asked me…»:** Extraído de *Darkness Visible: A Memoir of Madness* by W. Styron. Random House, 1990. **pág. 571, Figura 16.15:** Basado en datos de Dome et al., 2010. **pág. 576, Figura 16.18:** Adaptado de A. Caspi, et al., *Science* (2003), 301(5631): 386-389. Copyright © 2003 by the Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización de la Association for the Advancement of Science. **pág. 579, Figura 16.22:** Adaptado de J. C. Gillin & A. A. Borbely, *Trends in Neuroscience* (1985), 8: 537-542. Copyright © 1985 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 579, Figura 16.23:** Basado en datos de Landsness et al., 2001. **pág. 580, Figura 16.24:** Figura 2 tomado de «The Biological Basis of an Antidepressant Response to Sleep Deprivation and Relapse: Review and Hypothesis» by W. E. Bunney & J. C. Wu, *American Journal of Psychiatry* (1990), 147(1): 14-21. Copyright © 1990 by American Psychiatric Publishing, Inc. Reproducido con autorización de American Psychiatric Publishing, Inc. **pág. 581, Figura 16.25:** Basado en datos de Gonzalez and Aston-Jones (2006, 2008). **pág. 581, Figura 16.26:** Adaptado de «The Circadian Basis of Winter Depression» by A. K. Lewy et al., (2006), *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 103,* 7414-7419. Copyright © 2006 by National Academy of Sciences, U.S.A. Reproducido con autorización de PNAS.

Capítulo 17 pág. 588, Figura 17.1: Tomado de «Fluvoxamine in the Treatment of Panic Disorder: A Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Outpatients» by G. M. Asnis, et al., *Psychiatry Research* (2001), 103(1), 1-14. Copyright © 2001 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 588, Figura 17.2:** Adaptado de Ressler et al., 2004 (acrophobia). Guastella et al., 2010b (social phobia): and Otto et al., 2010 (panic disorder). **pág. 590, Figura 17.3:** Figura 1 tomado de «A Case of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections» by S. J. Perlmutter, et al., *American Journal of Psychiatry* (1998), 155(11): 1592-1598. Copyright © 1998 by American Psychiatric Publishing, Inc. Reproducido con autorización de American Psychiatric Publishing, Inc. **pág. 596, Figura 17.5:** Adaptado de F. Castelli et al., *Brain* (2002), 125, 1839-1849. Copyright © 2002 by Oxford University Press. Reproducido con autorización de Oxford University Press. **pág. 597, Figura 17.7:** Adaptado de E. Hollander, et al., *Biological Psychiatry* (2005), 58: 226-232. Copyright © 2005 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 600, Figura 17.10:** Adaptado de «Catechol O Methyltransferase val (159)-met Genotype and Individual Variation in the Brain Response to Amphetamine» by V. S. Mattay (2003), *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 100,* 6186-6191. Copyright © 2003 by National Academy of Sciences, U.S.A. Reproducido con autorización de PNAS. **pág. 603, Figura 17.12:** Basado en datos de Cobb and Rose, 1973. **pág. 604, Figura 17.13:** Adaptado de J. K. Kiecolt-Glaser, et al., *The Lancet* (1995), 346(8984): 1194-1196. Copyright © 1995 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 605, Figura 17.14:** Adaptado de Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., and Rose, G. M. *Hippocampus*, 1999, 9, 542-552, and Mesches, M. H., Fleshner, M., Heman, K. L., Rose, G. M., and Diamond, D. M. *Journal of Neuroscience*, 199, 19, RC18(1-5). **pág. 605, Figura 17.15:** Adaptado de A. K. Salm, et al., *Developmental Brain Research* (2004), 148(2): 159-167. Copyright © 2004 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 606, Figura 17.16:** Tomado de «Prenatal Stress and Glucocorticoids in Adulthood» by A. Barbazanges, *Journal of Neuroscience* (1996), 16, 3943-3949. Copyright © 1996 by Society for Neuroscience. Reproducido con autorización de Society for Neuroscience. **pág. 607, Figura 17.19:** Figura 1 tomado de «Association Study of Trauma Load and SLC6A4 Promoter Polymorphism in Posttraumatic Stress Disorder: Evidence from Survivors of the Rwandan Genocide» by Iris-Tatjana Kolass, et al., *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71; 5: 543-547, 2010. Copyright © 2010 by Physicians Postgraduate Press. Reproducido con autorización. **pág. 608, Figura 17.20:** Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd., *Nature Neuroscience* (2002), 5(11): 1242-1247. Copyright © 2002. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group. **pág. 611, Figura 17.24:** Adaptado de R. Glaser, et al., *Psychosomatic Medicine* (2000), 62(6): 804-807. Copyright © 2000 by Wolters Kluwer Health. Reproducido con autorización de Wolters Kluwer Health. **pág. 611, Figura 17.25:** Basado en datos de Stone, A. A., Reed, B. R., and Neale, J. M. *Journal of Human Stress*, 1987, 13, 70-74. **pág. 611, Figura 17.26:** Tomado de «Psychological Stress and Susceptibility to the Common Cold» by S. Cohen, et al., *New England Journal of Medicine* (1991), 325. Copyright © 1991 by MMS. Reproducido con autorización de Massachusetts Medical Society.

Capítulo 18 pág. 618, Figura 18.1: Adaptado de D. Belin & J. Everitt, *Neuron* (2008), 57(3): 432-441. Copyright © 2008 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 621, Figura 18.3:** Figura 1 tomado de Peter W. Kalivas, Jamie Peters, and Lori Knackstedt,

booksmedicos.org

«Animal Models and Brain Circuits in Drug Addiction» *Molecular Interventions*, December 2006, 6: 339-344. Reproducido con autorización de American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. **pág. 622, Figura 18.4:** Adaptado de K. Bolla et al., *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* (2004), 16, 456-464. Copyright © 2004 by American Psychiatric Press, Inc. Reproducido con autorización de American Psychiatric Publishing, Inc. **pág. 623, Figura 18.5:** Basado en datos de D. H. Mathalon, et al., *Archives of General Psychiatry* (2003), 60, 245-252. **pág. 623, Figura 18.6:** Adaptado de M. Weiser, et al., *American Journal of Psychiatry* (2004) 161, 1219-1223. Copyright © 2004 by American Psychiatric Association. Reproducido con autorización de American Psychiatric Publishing, Inc. **pág. 623, Figura 18.7:** Adaptado de T. A. Kosten et al., *Brain Research* (2000), 875 (1-2): 44-50. Copyright © 2000 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 626, Figura 18.8:** Adaptado con autorización de Macmillan Publishing Ltd., *Nature* (1996), 383: 819-823. Copyright © 1996. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group. **pág. 627, Figura 18.9:** Adaptado de P. Ciano, *Behavioural Pharmacology* (1995), 6(4): 311-322. Copyright © 1995 by Wolters Kluwer Health. Reproducido con autorización de Wolters Kluwer Health. **pág. 629, Figura 18.11:** Adaptado de G. Damsma, et al., *European Journal of Pharmacology* (1989), 168(3): 363-368. Copyright © 1989 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier. **pág. 630, Figura 18.13:** Basado en datos de Porges et al., 2010. **pág. 631, Figura 18.14:** Basado en datos de Fowler et al., 2011. **pág. 634, Figura 18.17:** Basado en datos de Heinz, et al., 2005. **pág. 634, Figura 18.18:** Con autorización de Springer Science + Business Media, from J. Chen, *Psychopharmacology* (October 1, 1990), Vol. 102(2), 156-162. **pág. 635, Figura 18.19:** Basado en datos de Morgan et al., 2010. **pág. 637, Figura 18.20:** Adaptado con autorización de Macmillan Publishing Ltd., *Nature Reviews Genetics* (2005), 6(7): 521-532. Copyright © 2005. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group. **pág. 639, Figura 18.21:** Reproducido de «Office-Based Treatment of Opiate Addiction with a Sublingual-Tablet Formulation» by B. Fudala, *New England Journal of Medicine* (2003), 349, 949-958. Copyright © 2003 by Massachusetts Medical Society. Reproducido con autorización de MMS. **pág. 641, Figura 18.23:** Adaptado de C. P. O'Brien, et al., *Alcohol* (1996), 13(1): 35-39. Copyright © 1996 by Elsevier. Reproducido con autorización de Elsevier.

Créditos de imágnes

Capitulo 1 pág. 1, © extraholidays/iStockphoto.com. **pág. 3, Figura 1.1:** Por cortesía de National Library of Medicine. **pág. 7, Figura 1.5:** Por cortesía de Neil Carlson. **pág. 12, Figura 1.9:** Por cortesía de National Library of Medicine. **pág. 14, Figura 1.11:** Copyright © North Wind/North Wind Picture Archives - All rights reserved.

Capitulo 2 pág. 27 Image99/Image100/Jupiter Images. **pág. 31, Figura 2.3:** Tomado de *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, by Richard G. Kessel and Randy H. Kardon. Copyright © 1979 by W. H. Freeman and Co. Reproducido con autorización de Barbara Kessel and Randy Kardon. **pág. 35, Figura 2.8:** Tomado de Hirokawa, N. *Science*, 1998, 279, 519-526. Copyright © 1998 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 53, Figura 2.28:** Tomado de De Camilli, P., et al., in *Synapses*, edited by W. M. Cowan, T. C. Sudhof, and C. F. Stevens. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2001. **pág. 54, Figura 2.29:** Tomado de Heuser, J. E., in *Society for Neuroscience Symposia*, Vol. II, edited by W. M. Cowan and J. A. Ferrendelli. Bethesda, MD: Society for Neuroscience, 1977. Reproducido con autorización. **pág. 55, Figura 2.31a:** Tomado de Heuser, J., and Reese, T. *Journal of Cell Biology*, 1981, 88, 564-580. Reproducido con autorización. *p. 55, Figura 2.31b:* Tomado de Heuser, J., and Reese, T. *Journal of Cell Biology*, 1981, 88, 564-580. Reproducido con autorización. **pág. 62, Figura 2.39:** Bennett, M. V. L., and Pappas, G.D. *The Journal of Neuroscience*, 1983, 3, 748-761/Society for Neuroscience.

Capitulo 3 pág. 66 Creatas Images/Fine Icons/Jupiter Images. **pág. 75, Figura 3.5:** Tomado de *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, by Richard G. Kessel and Randy H. Kardon. Copyright © 1979 by W. H. Freeman and Co. Reproducido con autorización de Barbara Kessel and Randy Kardon. **pág. 80, Figura 3.10:** Leuner, B., Mendolia-Loffredo, S., Kozorovitskiy, Y., Samburg, D., Gould, E., and Shors, T.J. *Journal of Neuroscience*/Society of Neuroscience. **pág. 81, Figura 3.11:** Betty G. Martindale and Anthony D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon/Harvard Medical School. **pág. 84, Figura 3.14:** Hofer, S., and Frahm, J. *NeuroImage*, 2006, 32, 989-994/Elsevier LTD.

Capitulo 4 pág. 99 © John Steele/iStockphoto.com. **pág. 125, Figura 4.20:** Por cortesía de Miles Herkenham, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.

Capitulo 5, pág. 130 Corbis/Jupiter Images. **pág. 133, Figura 5.1:** Turkenburg, J. L., Swaab, D.F., Endert, E., Louwerse, A. L., and van de Poll, *N. E. Brain Research Bulletin*, 1988, 21, 215-224/Elsevier LTD. **pág. 133, Figura 5.2:** Por cortesía de Benno Roozendaal, University of California, Irvine. **pág. 136, Figura 5.6:** Fotografía por cortesía de Joahn W. Snell, University of Virginia Health System. **pág. 136, Figura 5.7:** Por cortesía de Neil Carlson. **pág. 137, Figura 5.8:** Por cortesía de Neil Carlson. **pág. 137, Figura 5.9:** Reproducido con autorización de [Rockel, A. J., and Jones, E. G. *Journal of Comparative Neurology*, 1973, 147, 61-92]. **pág. 138, Figura 5.10:** Tomado de *Tissues and Organs: A Text Atlas of Scanning Electron Microscopy*, by Richard G. Kessel and Randy H. Kardon. Copyright © 1979 by W. H. Freeman and Co. Reproducido con autorización de Barbara Kessel and Randy Kardon. **pág. 139, Figura 5.12:** Mizrahi, A., Crowley, J. C., Shtoyerman, E., and Katz, L. C. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 3147-3151/Society for Neuroscience. **pág. 141, Figura 5.15:** Por cortesía de Kirsten Nielsen Ricciardi and Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts. **pág. 142, Figura 5.16:** Por cortesía de Yvon Delville, University of Massachusetts Medical School. **pág. 142, Figura 5.18:** © Larry Mulvehill/Rainbow. **pág. 143, Figura 5.19:** Por cortesía de J. McA. Jones, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 144, Figura 5.20:** Living Art Enterprises/Photo Researchers, Inc. **pág. 144, Figura 5.21:** Tomado de Wakana, S., Jian, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. M., and Mori, S. *Radiology*, 2004, 230, 77-87. Reproducido con autorización. **pág. 149, Figura 5.24:** PHANIE/Photo Researchers, Inc. **pág. 150, Figura 5.25:** Tomado de Schwartz, W. J., and Gainer, H. *Science*, 1977, 197, 1089-1091. Reproducido con autorización. **pág. 150, Figura 5.26:** Por cortesía de Mary Trent, Skidmore College. **pág. 152, Figura 5.27:** Por cortesía del Brookhaven National Laboratory and the State University of New York, Stony Brook. **pág. 153, Figura 5.28:** Por cortesía del Brookhaven National Laboratory and the State University of New York, Stony Brook. **pág. 154, Figura 5.31:** Fotografía por cortesía del Kastner Lab, Princeton University, Princeton, New Jersey. **pág. 157, Figura 5.32:** Por cortesía de Geert DeVries, University of Massachusetts. **pág. 157, Figura 5.33:** Por cortesía de David A. Morilak and Roland Ciaranello, Nancy Pritzker Laboratory of Developmental and Molecular Neurobiology, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine. **pág. 158, Figura 5.34:** Herkenham, M.A., and Pert, C.B. *Journal of Neuroscience*, 1982, 2, 1129-1149/Society of Neuroscience. **pág. 159, Figuras 5.36 a y b:** Adaptado de Widner, H., Tetrud, J., Rehncrona, S., Snow, B., Brundin, P., Gustavii, B., Björklund, A., Lindvall, O., and Langston, J. W. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327, 1556-1563. Exploraciones reproducidas con autorización.

Capitulo 6 pág. 164 Thinkstock/Jupiter Images. **pág. 172, Figura 6.9:** Microfotografía de Hubel, D. H., Wiesel, T. N., and Le Vay, S. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B*, 1977, 278, 131-163. Reproducido con autorización. **pág. 173, Figura 6.10:** Tomado de Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1977, 198, 1-59. Reproducido con autorización. **pág. 181, Figura 6.21:** Tomado de Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1977, 198, 1-59. Reproducido con autorización. **pág. 184, Figura 6.27:** Tomado de Harmon, L. D., and Julesz, B. *Science*, 1973, 180, 1191-1197. Copyright 1973 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 185, Figura 6.28:** Reproducido de Sincich, L. C., and Horton, J. C. *Annual Review of Neuroscience*, Volume 28 © 2005, 303-326 by Annual Reviews *www.annualreviews.org*. **pág. 188, Figura 6.31:** Tomado de Sterzer, P., and Rees, G. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 302-304. Reproducido con autorización. **pág. 188, Figura 6.32, a, b, c, d, e:** Tootell, B.H., and Hadjikhani, N. Cerebral Cortex, 2001, 11-298-311/Oxford University Press UK. **pág. 193, Figura 6.35:** Tomado de Grill-Spector, K., Knouf, N., and Kanwisher, N. *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 555-561. Reproducido con autorización. **pág. 194, Figura 6.36:** Erich Lessing/Art Resource, NY. **pág. 194, Figura 6.37:** Tomado de Cox, D., Meyers, E., and Sinha, P. *Science*, 2004, 304, 115-117. Copyright © 2004 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 195, Figura 6.39 a, b:** Steeves, J. K. E., Humphrey, G. K., Culham, J. C., Menon, R. A., Milner, A. D., and Goodale, M. A. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004,16,955-965/MIT PRESS JOURNALS MIT PRESS. **pág. 195, Figura 6.40:** Gauthier, I., and Tarr, M. J. *Vision Research*, 1997,37,1673-1682/ELSEVIER LTD. **pág. 196, Figura 6.41:** Por cortesía de Golijeh Golarai, Department of Psychology, Stanford University. **pág. 197, Figura 6.43:** Tomado de Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 1108-1112. Reproducido con autorización. **pág. 199, Figura 6.45:** Aminoff, J., Gazzaniga, M. S., and Toga, A. W. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 1044-1053/OXFORD UNIVERSITY PRESS UK. **pág. 200, Figura 6.46:** Grossman, E. D., and Blake, R. Vision Research, 2001, 41, 1475-1482/ELSEVIER LTD.

Capitulo 7 pág. 207 Image Source/Jupiter Images. **pág. 213, Figura 7.6:** Microfotografía por cortesía de I. Hunter Duvar, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario. **pág. 213, Figura 7.7 a, b:** Hudspeth, A. J., and Gillespie, P. G. *Neuron*, 1994, 12, 1-9/Cell Press/ELSEVIER LTD. **pág. 224, Figura 7.20:** Alain, C., He, Y., and Grady, C. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20, 285-295/MIT PRESS JOURNALS MIT PRESS. **pág. 230, Figura 7.24, a, b:** A. J. Hudspeth and R.A. Jacobs. **pág. 237, Figura 7.28, a, b:** Nakamura, J., Endo, K., Sumida, T., and Hasegawa, T. *Cortex*, 1998, 34, 375-388 and Reed, C.L., Caselli, R. J., and Farah, M. J. *Brain*, 1996, 119, 875-888/OXFORD UNIVERSITY PRESS UK. **pág. 239, Figura 7.30:** Tomado de Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, Benoit, and Bushnell, M. C. *Science*, 1997, 277, 968-971. Copyright © 1997 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 241, Figura 7.32:** Tomado de Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E., and Stohler, C. S. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7754-7762. Reproducido con autorización. **pág. 241, Figura 7.33:** Tomado de Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E., and Stohler, C. S. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7754-7762. Reproducido con autorización. **pág. 247, Figura 7.39:** Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schussler, K., Noesselt, T., Hopf, J. M., and Heinze, H. J. Neuroscience, 2004, 127, 347-353/Elsevier LTD. **pág. 249, Figura 7.40:** Tomado de Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S.-J., Kang, I Judkewitz, B., Volpe, J., Settles, G., and Sobel, N. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 27-29. Reproducido con autorización.

Capitulo 8 pág. 255 Steve Allen/Brand X Pictures/Jupiter Images. **pág. 266, Figura 8.9:** Tomado de Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattingen, E., et al. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 12132-12138. Reproducido con autorización. **pág. 271, Figura 8.15:** Tomado de Shima, K., and Tanji, J. *Journal of Neurophysiology*, 2000, 84, 2148-2160. Reproducido con autorización de la American Physiological Society. **pág. 274, Figura 8.17, a, b:** Haslinger, B., Erhard, P., Altenmuller, E., Schroeder, U., Boecker, H., and Ceballos-Baumann, A.O. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2005, 17, 282-293/MIT PRESS JOURNALS MIT PRESS. **pág. 275, Figura 8.18:** Tomado de Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C., and Rizzolatti, G. PLoS Biology, 2005, 3, e79. Reproducido con licencia de acceso abierto. **pág. 275, Figura 8.19:** Tomado de Connolly, J. D., Andersen, R. A., and Goodale, M. A. *Experimental Brain Research*, 2003, 153, 140-145. Reproducido con autorización. **pág. 276, Figura 8.20:** Frey, S. H., Vinton, D., Norlund, R., and Grafton, S.T. *Cognitive Brain Research*, 2005, 23, 397-405/ELSEVIER LTD. **pág. 277, Figura 8.21:** Tomado de Pazzaglia, M., Smania, N., Corato, E., and Aglioti, S. M. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 3030-3041. Reproducido con autorización. **pág. 281, Figura 8.24, a, b:** Por cortesía de Harvard Medical School/Betty G. Martindale and Anthony D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.

Capítulo 9 pág. 288 PureStock/Jupiter Images. **pág. 290, Figura 9.1:** Philippe Plailly/SPL/Photo Researchers. **pág. 291, Figura 9.2:** Horne, J. A. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*/Oxford University Press UK. **pág. 292, Figura 9.3:** Tomado de Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., et al. *Neuron*, 2009, 63, 865-878. Reproducido con autorización. **pág. 293, Figura 9.5:** Gift of Mr. and Mrs. Bert L. Smokler and Mr. and Mrs. Lawrence A. Fleischman, Acc. No. 55.5. Por cortesía del Detroit Institute of Arts. **pág. 296, Figura 9.6:** Fotografías por cortesía de la Sleep Disorders Foundation, Stanford University. **pág. 308, Figura 9.14:** Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko,

booksmedicos.org

L. I., and Siegel, J.M. *Neuron*, 2005, 46, 787-798/ELSEVIER LTD. **pág. 316, Figura 9.25:** Por cortesía de Gerri DeVivo, University of Massachusetts. **pág. 317, Figura 9.26:** Tomado de Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., and Yau, k.-W. *Science*, 2002, 295, 1065-1070. Copyright © 2002 The American Association for the Advancement of Science/ Reproducido con autorización. **pág. 318, Figura 9.28:** Tomado de Schwarte, W. J., and Gainer, H. *Science*, 1977, 197, 1089-1091. Copyright © 1977 The American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 318, Figura 9.29:** Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., and Reppert, S.M. *Neuron*, 1995, 14, 697-706/ Cell Press/ELSEVIER LTD.

Capítulo 10 pág. 323 Hemera Technologies/Jupiter Images. **pág. 341, Figura 10.11:** Fotografía por cortesía de Gerianne M. Alexander, Texas A & M University. **pág. 343, Figura 10.13:** Tomado de Zhou, J.-N., Hofman, M. A., Gooren, L. J. G., and Swaab, D. F. *Nature*, 1995, 378, 68-70. Reproducido con autorización. **pág. 347, Figura 10.14:** Gorski, R. A., in *Neuroendocrine Perspectives*, Vol. 2, edited by E. F. Muller and A. M. MacLeod. Amsterdam/Elsevier LTD. **pág. 350, Figura 10.16:** Por cortesía de Joanne Turcotte and Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts. **pág. 353, Figura 10.18:** Por cortesía de Neil Carlson. **pág. 354, Figura 10.19:** Por cortesía de Neil Carlson.

Capítulo 11 pág. 359 PhotoAlto/James Hardy/Jupiter Images. **pág. 377, Figura 11.14:** Paul Ekman. Ph.D. / Paul Ekman Group, LLC. **pág. 380, Figura 11.18:** Tomado de Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., and Dolan, R. J. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 624-631. Reproducido con autorización. **pág. 381, Figura 11.19:** Tomado de Spezio, M. L., Huang, P.-Y. S., Castelli, F., and Adolphs, R. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 3994-3997. Copyright © 2007. The Society for Neuroscience. Reproducido con autorización. **pág. 381, Figura 11.20:** Tomado de Vuilleumier, P. Armony, J. L., Driver, J., and Dolan, R. *J. Nature Neuroscience*, 2003, 6, 624-631. Reproducido con autorización. **pág. 382, Figura 11.22:** Tomado de Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., and Damasio, A. R. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 2683-2690. Copyright © 2000 by the Society for Neuroscience. Reproducido con autorización. **pág. 391, Figura 11.30:** Tomado de Field, T., to Development of Nonverbal Behavior in Children, edited by R. S. Feldman. New York: Springer-Verlag, 1982. Reproducido con autorización de Springer Science and Business Media.

Capítulo 12 pág. 393 Hemera Technologies/Jupiter Images. **pág. 400, Figura 12.8:** Egan, G., Silk, Tx Zamarripa, F., Williams, J., Federico, P., Cunnington, R., Carabott, L., Blain-Wood, J., Shade, R., McAdam, M., Farrell, M., Lancaster, J., Jackson, G., Fox, P. and Donohoe, D. *Proceedings of the National Academy of Science, USA* 2004, 100, 15241-15246). Copyright © [2004] National Academy of Sciences, U.S.A. **pág. 413, Figura 12.18:** HO Agence France Presse/Newscom. **pág. 424, Figura 12.28, a, b:** Licinio, J., Caglayan, S., Ozata, M., Yildiz, B. O., de Miranda, P. B., O'Kirwan, F., Whitby, R., Liang, L., Cohen, P., Bhasin, S., Krauss, R. M., Veldhuis, J. D., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., McCann, S. M., and Wong, M. L. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 2004, 101, 4531-4536. Copyright © [2004] National Academy of Sciences, U.S.A.

Capítulo 13 pág. 434 Fuse/Jupiter Images. **pág. 440, Figura 13.4:** Swanson, L. W., Kohler, C., and Bjorklund, A., in *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol 5: Integrated Systems of the CNS, Part I*. Amsterdam/Elsevier. **pág. 445, Figura 13.12, a, b:** Bourne, J., and Harris, K. M. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17, 381-386/ELSEVIER LTD. **pág. 445, Figura 13.13:** Tomado de Shen, K., and Meyer, T. Science, 1999, 284, 162-166. Copyright © 1999 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 457, Figura 13.22:** Tomado de Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., and Montague, P. R. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 2793-2798. Reproducido con autorización. **pág. 461, Figura 13.25:** Gollin, E. S. Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 1966, 11, 289-298. © Southern Universities Press 1960. **pág. 465, Figura 13.29, a, b:** Tomado de Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., and Amaral, D. G. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16, 5233-5255. Reproducido con autorización. **pág. 471, Figura 13.34:** Tomado de Desikhan, D., and Moore, E. I. *Trends in Cognitive Science*, 2010, 14, 561-568. Reproducido con autorización. **pág. 472, Figura 13.36:** Tomado de Derdikman, D., and Moser, E. I. *Trends in Cognitive Science*, 2010, 14, 561-568. Reproducido con autorización. **pág. 472, Figura 13.37:** Tomado de Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., et al. *Science*, 2008, 322, 1865-1868. Reproducido con autorización.

Capítulo 14 pág. 478 Steve Allen/Brand X Pictures/Jupiter Images. **pág. 484, Figura 14.5, a, b:** Tomado de Dronkers, N. F. *Nature*, 1996, 384, 159-161. Reproducido con autorización. **pág. 486, Figura 14.6:** Tomado de Stefanatos, G. A., Gershkoff, A., and Madigan, S. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005, 11, 456-470. Reproducido con autorización. **pág. 487, Figura 14.8:** Reproducido con autorización de [Sharp, D. J., Scott, S. K., and Wise, R. J. S. *Annals of Neurology*, 2004, 56, 836-846]. Copyright © [2004] by [John Wiley & Sons, Inc./Wiley-Liss, Inc.]. **pág. 488, Figura 14.9:** Tomado de Pulvermüller, F., Huss, M., Kherif, F., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 7865-7870. Reproducido con autorización. **pág. 491, Figura 14.12:** Sotillo, M., Carvetti, L., Hinojosa, J.A., Tapia, M., Mercado, F., Lopez-Martín, S., and Albert, J. *Neuroscience Letters*, 2005, 373, 5-9/ Elsevier LTD. **pág. 491, Figura 14.13:** Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M., Swanson, S. J., and Hammeke, T. A. *Neurology*, 1996, 47, 576-578/LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. **pág. 493, Figura 14.15:** Reproducido con autorización de Catani, M., Jones, D. K., and ffytche, D. H. *Annals of Neurology*, 2005, 57, 8-16]. Copyright © [2005] by [John Wiley & Sons, Inc./Wiley-Liss, Inc. **pág. 495, Figura 14.17:** Tomado de Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., and Rizzolatti, G. *Science*, 1999, 286, 2526-2528. Copyright © 1999 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 497, Figura 14.20:** Reproducido con autorización de Meyer, M., Alter, K., Friederici, A.d., Lohmann, G., and von Cramon, D. Y. Human Brain Mapping, 2002, 17, 73-88. Copyright © by John Wiley & Sons, Inc./Wiley-Liss, Inc. **pág. 458, Figura 14.21:** Reproducido con autorización de Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., and Fox, P. T. Human Brain Mapping, 2005, 25, 105-117. Copyright © [2005] by John Wiley & Sons, Inc./Wiley-Liss, Inc. **pág. 498, Figura 14.22:** Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Lanfermann, H., Gall, V., and Grau, A. J. *Journal of Fluency Disorders*, 2005, 30, 23-39/Elsevier LTD. **pág. 501, Figura 14.23:** McCarthy, R. A., and Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press, 1990/Elsevier LTD. **pág. 502, Figura 14.25:** Mac-Donayer, Y., and Panitch, H. *Multiple Sclerosis*, 2004, 10, 705-707/Sage Publications Inc. **pág. 506, Figura 14.30:** Martinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., Carr, V., and Halgren, E. *Neuron*, 2005, 48, 487-497/Elsevier LTD. **pág. 507, Figura 14.33:** Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J. P., Sigman, M., and Cohen, L. *Neuron*, 2007,55,143-156/Elsevier LTD. **pág. 508, Figura 14.34:** Guillard, R., Naranche, L., Pinel, P., Clemenceau, S., Volle, E., Hasboun, D., Dupont, S., Baulac, M., Dehaene, S., Adam, C., and Cohen, L. *Neuron*, 2006,50,191-204/Elsevier LTD. pág. 508. Figura 14.35: Adaptado de Sayed, M., Cohen, L. Qiao, E., and Dehaene, S. *Visual Research*, 2009, 49, 718-725. **pág. 509, Figura 14.36:** Adaptado de Changizi, M. A., Zhang, Q., Ye, H., and Shimojo, S. *American Naturalist*, 2006, 167, E117-E139. **pág. 511, Figura 14.38:** Longcamp, M., Anton, J.L., Roth, M., and Velay, J.L. *Neuropsychologia*, 2005,43,1801-1809/ Elsevier LTD. **pág. 512, Figura 14.39, a, b:** Henry, M.L., Beeson, P.M., Stark, A.J., and Rapesak, S.Z. *Brain and Language*, 2007,100,44-52/Elsevier LTD.

Capítulo 15 pág. 516 Jupiter Images. **pág. 518, Figura 15.1:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 518, Figura 15.2:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 519, Figura 15.3:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 519, Figura 15.4:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 519, Figura 15.5:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 525, Figura 15.9:** Tomado de Stapf, C., and Mohr, J. P. *Annual Review of Medicine*, 2002, 53, 453-475. Reproducido con autorización. **pág. 529, Figura 15.12:** Fotografías por cortesía de Katherine K. Sulik. **pág. 533, Figura 15.14:** Tomado de Malhotra, G., Dickinson, A., Linehan, J., Klöhn, P. C., Brandner, S., and Collinge, J. *Science*, 2003, 302, 871-874. Copyright © 2003 by the American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización. **pág. 534, Figura 15.15:** Fotografía por cortesía del Dr. Don Berry, University of Washington. **pág. 538, Figura 15.18:** Ilustración reproducida con autorización de Meditronic, Inc. **pág. 539, Figura 15.19, a, b:** Kaplitt, M.G., at al. *Lancet*, 2007,369,2097-2105/Elsevier LTD. **pág. 540, Figura 15.20:** Fotografía por cortesía de Steven Finkbeiner, Gladstone Institute of Neurological Disease and the University of California, San Francisco. **pág. 541, Figura 15.21:** © Larry Mulvehill/Rainbow. **pág. 541, Figura 15.22:** Fotografías por cortesía de D. J. Selkoe, Brigham and Women's Hospital, Boston. **pág. 542, Figura 15.24:** Por cortesía de William Klunk, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, PA. **pág. 543, Figura 15.25:** Tomado de Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Sheline, Y. I., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Morris, J. C., and Mintun, M. A. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7709-7717. Copyright © 2005 by the Society for Neuroscience. **pág. 546, Figura 15.27:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon. **pág. 547, Figura 15.29:** Por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.

Capítulo 16 pág. 552 Rubberball/Clark Dunbar/Jupiter Images. **pág. 563, Figura 16.6:** Por cortesía de D. R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington, DC. **pág. 565, Figura 16.9:** Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A.W., and Rapoport, J. L. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2001,98,11650-11655. Copyright © [2001] National Academy of Sciences, U.S.A. **pág. 565, Figura 16.10:** Tomado de MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., Barch, D. M., Holmes, A. J., Stenger, V. A., and Cohen, J. D. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 475-484. Reproducido con autorización de American Journal of Psychiatry. Copyright © 2005 American Psychiatric Association. **pág. 572, Figura 16.16:** Will & Deni McIntyre/Photo Researchers, Inc. **pág. 577, Figura 16.19:** Drevets, W. C., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 240-249/Elsevier LTD. **pág. 579, Figura 16.21:** Tomado de Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 5638-5643. Reproducido con autorización.

Capítulo 17 pág. 584 Goodshoot/Jupiter Images. **pág. 596, Figura 17.6:** Tomado de Schultz, R. T. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, 23, 125-141. Reproducido con autorización. **pág. 606, Figura 17.17, a, b:** Basado en datos de Hollander et al., 2005. **pág. 606, Figura 17.18:** Tomado de van Hamelen, A. L., van Tol, M. J., van der Wee, N. J., et al. *Biological Psychiatry*, 2010, 68, 832-838. Reproducido con autorización.

Capítulo 18 pág. 615 Brand X Pictures/Photo 24/Jupiter Images. **pág. 628, Figura 18.10:** Tomado de McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., et al. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18, 8417-8422. Reproducido con autorización. **pág. 632, Figura 18.15:** Tomado de Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., et al. *Science*, 2000, 287, 1056-1060. Reproducido con autorización. **pág. 633, Figura 18.16:** Fotografía por cortesía de Steven M. Paul, National Institute of Mental Health, Bethesda, Md. **pág. 634, Figura 18.17:** Basado en datos de Heinz et al., 2005.

booksmedicos.org

Esta nueva edición de *Fisiología de la conducta*, se divide cinco partes bien diferenciadas:

- La primera parte del libro se ocupa de los fundamentos: historia de la disciplina, estructura y funciones de las neuronas, neuroanatomía, psicofarmacología y métodos de investigación.
- La segunda parte está dedicada a recepción y producción: los sistemas sensitivos y motores. Una tercera parte se encarga de las conductas típicas de especie: sueño, reproducción, ingesta y conducta emocional.
- La cuarta parte del libro está dedicada al aprendizaje, incluidos la investigación sobre la plasticidad sináptica, los mecanismos neuronales responsables del aprendizaje perceptivo y el aprendizaje estímulo-respuesta (también el condicionamiento clásico y el instrumental), amnesia en humanos y la función de la formación hipocampal en el aprendizaje relacional.
- La última parte del libro se ocupa de la comunicación verbal y de trastornos neurológicos, mentales y conductuales.

Las actualizaciones de estas partes se combinan con una relación de figuras e imágenes que conforman un texto elemental para las asignaturas de Fisiología de la conducta.

booksmedicos.org

ISBN-13 978-84-1555-273-4
9 788415 552734

PEARSON

www.pearson.es

booksmedicos.org